

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/148065>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

2614

---

# **ACUTE PARODONTALE ONTSTEKINGEN BIJ BEAGLES**

---

**G.J. van Campen**



ACUTE  
PARODONTALE ONTSTEKINGEN  
BIJ BEAGLES



PROMOTOR : Prof. Dr. H.H.Renggli  
CO-REFERENT : Dr. F.H.M.Mikx.

# ACUTE PARODONTALE ONSTEKINGEN BIJ BEAGLES

Een literatuurstudie  
en  
een exploratief onderzoek van  
parodontale ontstekingen bij  
beaglehonden gelijkend op Necrotiserende  
Ulceratieve Gingivitis bij de mens

Proefschrift  
ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde  
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen, op gezag van de  
Rector Magnificus Prof Dr P G A B Wijdeveld volgens het  
besluit van het College van Decanen in het openbaar te  
verdedigen op vrijdag 4 september 1981 des namiddags te 4 uur  
door

GERRIT JAN VAN CAMPEN  
geboren te Utrecht

Drukkerij Witsiers b v Oss

Uit het Instituut voor Parodontologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. (Hoofd: Prof.Dr. H.H.Renggli)

Aan mijn Ouders,  
Hannelies en onze zonen  
Bart, Paulus en Marius.

Iedereen die aan dit proefschrift heeft bijgedragen wil ik hartelijk dankzeggen. Speciaal vermeld ik:

de medewerkers van het instituut voor parodontologie die mij de laatste maanden stilzwijgend veel werk uit handen genomen hebben; de wetenschappelijke medewerkers van de universiteit, in het bijzonder die van de Mathematisch-Statistische Adviesafdeling, van het Centraal Dieren Laboratorium en de afdeling Orale Histologie, die ik tot mijn spijt volgens de promotieregeling niet met name mag noemen;

Dr.I.Zayed, Drs.J.Thuring en de Heer C.Albers van Organon Int.B.V. voor de geboden hulp en gastvrijheid;

de Heer A.M.Peters en medewerkers van het Centraal Dieren Laboratorium voor de goede verzorging van de proefdieren;

de Heer S.J.A.M.Nottet van het laboratorium voor Orale Histologie voor het verwerken van het histologisch materiaal;

de Dames M.Bloemers-Derix, E.Lurvink, L.Mariën-Wetzels en M.Skottnicki-Lapot en de Heer M.Botney van het laboratorium voor Orale Microbiologie voor hun minitieuw werk; (hun bijdrage werd mogelijk gemaakt door Beecham Grant 75001);

de Heer L.J.H.Hofman en medewerkers van de bibliotheek tandheelkunde en de Heer E.de Graaff van de medische bibliotheek voor de hulp bij het verzamelen en verwerken van de literatuur;

de Heren J.L.M.van de Kamp en H.A.W.Bongaarts van de afdeling tandheelkundige fotografie voor de vlotte en kwalitatief hoogstaande medewerking;

de Heren A.G.M.Reintjes van de Mathematisch-Statistische Adviesafdeling, J.van Benthem, stagiaire aldaar, voor hun belangrijke bijdragen en geduld;

de Heren W.Maas, H.M.Berris en H.C.M.Reckers van de Medische Tekenkamer voor hun artistieke en rechtlijnige bijdragen;

Mej.I.Frank, die vele versies van het manuscript onder haar vingers door heeft laten gaan;

Dr.A.H.Stolk en Mevr. Ch.Stolk-Wieske die mij op het juiste ogenblik de ruimtelijke faciliteiten verschaft hebben om in afzondering een belangrijk deel van het manuscript te realiseren;

en tenslotte Hannelies, die naast de doorlopende morele steun, in de laatste fase ook daadwerkelijk meegewerkt heeft aan het voorliggende proefschrift.

VOORWOORD	14
HOOFDSTUK I	
NECROTISERENDE ULCERATIEVE GINGIVITIS	
1	Inleiding 15
2	Definitie en terminologie van NUG 15
3	Historische aspecten van NUG 16
4	Pathognostische symptomen 17
4.1	Orale symptomen 17
4.1. 1	Kratervorming 17
4.1. 2	Bloeden 18
4.1. 3	Pijn 18
4.1. 4	Pseudomembraneus beslag 18
4.1. 5	Foetor ex ore 18
4.1. 6	Speekselsecretie 18
4.1. 7	Additionele verschijnselen 18
4.1. 8	Verschijningsvormen van NUG 18
4.1. 9	Recidieven 19
4.1.10	Complicaties 19
4.2	Extra-orale symptomen 20
4.2. 1	Lymphklierzwellingen 20
4.2. 2	Temperatuurverhoging 20
4.2. 3	Bacteriëmie 22
4.2. 4	Additionele verschijnselen 22
4.2. 5	Samenvatting 22
5	Histopathologie 23
5.1	Cellulaire reacties 23
5.2	Humorale reacties 24
5.3	Bacteriële invasie 25
5.4	Samenvatting 26
6	Differentiaaldiagnose 26
7	Epidemiologie 26

- 7.1 Methoden van onderzoek
  - 7.1.1 Beoordeling van behandelingen
  - 7.1.2 Epidemiologisch onderzoek
- 7.2 Voorkomen van NUG
  - 7.2.1 Localisatie in de mond
  - 7.2.2 Leeftijd
  - 7.2.3 Geslacht
  - 7.2.4 Voorkomen in bevolking
  - 7.2.5 Ras
  - 7.2.6 Socio-economische factoren
- 7.3 Samenvatting
  
- 8 Etiologie
  - 8.1 Koch's postulaten
  - 8.2 Bacteriologie
    - 8.2.1 Besmettelijkheid
    - 8.2.2 Inductie
  - 8.3 Mogelijke predisponerende factoren
    - 8.3.1 Lokale predisponerende factoren
      - 8.3.1.1 Mondhygiëne
      - 8.3.1.2 Trauma
      - 8.3.1.3 Vertraagde passieve eruptie
    - 8.3.2 Algemene predisponerende factoren
      - 8.3.2.1 Algemene verzwakking en verlaagde weerstand
      - 8.3.2.2 Familiair voorkomen
      - 8.3.2.3 Immuundefect
      - 8.3.2.4 Mongloïsme
      - 8.3.2.5 Psychosomatische factoren
      - 8.3.2.6 Roken
      - 8.3.2.7 Seizoeninvloeden
      - 8.3.2.8 Vacantie
      - 8.3.2.9 Venerische ziekten
      - 8.3.2.10 Virusinfecties
  - 8.4 Plaatselijk karakter van NUG
  - 8.5 Samenvatting
  
- 9 Therapie
  - 9.1 Algemene principes van de behandeling van NUG

9.2	Medicamenteuze therapie	49
9.2.1	Stoffen waarbij zuurstof vrijkomt	49
9.2.2	Stoffen die desinfecterend werken	49
9.2.3	Caustische middelen	50
9.2.4	Vitaminen	50
9.2.5	Antibiotica	50
9.2.6	Nitroimidazolverbindingen	51
9.2.7	Samenvatting	52
9.3	Lokale mechanische therapie	52
9.3.1	Samenvatting	54
9.4	Bestralingstherapie	54
9.5	Het voorkomen en behandelen van recidieven	54
9.5.1	Lokale mechanische therapie	54
9.5.2	Chirurgische therapie	55
10	Algemene samenvatting	55

## HOOFDSTUK II

### PARODONTALE AFWIJKINGEN BIJ DIEREN

1	Inleiding	56
1.1	Apen	56
1.2	Honden	57
1.3	Knaagdieren	57
1.4	Roofdieren	57
1.5	Katten	58
1.6	Schapen	58
1.7	Dwergvarkens	58
1.8	Diversen	58
1.9	Aard van de ontsteking bij onderzochte dieren	58
2	De beagle als proefdier voor parodontaal onderzoek	59
2.1	Onderzoek van gezond weefsel en van chronische ontstekingsverschijnselen	59
2.2	Onderzoek van acute ontstekingsverschijnselen	60
2.3	Inductie van acute ontstekingsverschijnselen bij honden	61
3	Samenvatting	62



## HOOFDSTUK III

### SPONTAAN OPTREDENDE ACUTE PARODONTALE ONTSTEKINGEN BIJ BEAGLES

1	Inleiding	63
2	Anatomische en histologische karakteristieken van de hondendentitie	63
3	Levensomstandigheden van de honden	65
4	Klinische beschrijving van het ziektebeeld	65
5	Pathomorfologie van schedelmateriaal	66
6	Mogelijke etiologische factoren	68
7	Discussie	69
8	Samenvatting	71
9	Vraagstellingen voor verder onderzoek	71

## HOOFDSTUK IV

### TRANSVERSAAL ONDERZOEK VAN ACUTE PARODONTALE ONTSTEKINGEN BIJ BEAGLES. EEN PILOTSTUDIE

1	Inleiding	73
2	Materiaal en methoden	73
2.1	Honden	73
2.1.1	Honden voor globale metingen	73
2.1.2	Honden voor gedetailleerde metingen	73
2.2	Onderzoeksprocedure	74
2.3	Scoringsplaatsen	74
2.4	Scoringsmethoden voor NUG	76
2.4.1	Scoringsmethoden voor NUG bij de mens	77
2.4.2	NUG-index	78
2.4.2.1	Definiëring van de index	78
2.4.2.2	Reproduceerbaarheid van de scoring	81

3	Resultaten	86
3.1	Resultaten van de globale metingen	86
3.2	Resultaten van de gedetailleerde metingen	89
3.2.1	Frequentie van voorkomen van NUG	90
3.2.2	NUG bij melk- en blijvende elementen	91
3.2.3	Voorkomen van NUG per kwadrant	92
3.2.4	Voorkomen van NUG per scoringsplaats	93
4	Discussie	93
5	Samenvatting	95

## HOOFDSTUK V

### LONGITUDINAAL ONDERZOEK NAAR HET VERLOOP VAN NUG BIJ BEAGLES

1	Inleiding	97
2	Materiaal en methoden	97
2.1	Honden	97
2.1.1	Onderzoek naar de frequentie van voorkomen	97
2.1.2	Onderzoek naar de besmettelijkheid van zieke dieren en invloed van de kooi	98
2.2	Onderzoeksmethode	98
3	Resultaten	98
3.1	Resultaten van het onderzoek naar de frequentie van voorkomen	98
3.1.1	Het voorkomen van NUG per plaats	98
3.1.2	Gemiddelde NUG-scores per plaats en de NUG-gevoelig- heid	101
3.1.3	Voorkomen van NUG afhankelijk van het geslacht	103
3.1.4	Voorkomen van NUG afhankelijk van de leeftijd	104
3.2	Resultaten van het onderzoek naar de besmettelijk- heid van zieke dieren en invloed van de kooi	110
3.2.1	Het voorkomen van NUG per plaats	110
3.2.2	Het voorkomen van NUG afhankelijk van leeftijd en geslacht	110
3.2.3	Mogelijke besmetting door zieke dieren	112
3.2.4	Mogelijke invloed van de kooi	112

- 4            Discussie
- 5            Samenvatting

## HOOFDSTUK VI

### INDUCTIE VAN NUG BIJ BEAGLES

- 1            Inleiding
- 2            Materiaal en methoden
  - 2.1          Honden
  - 2.2          Corticosteroïd
  - 2.3          Debris
  - 2.4          Behandelingsschema
- 3            Resultaten
- 4            Discussie
- 5            Samenvatting

## HOOFDSTUK VII

### MICROSCOPISCH ONDERZOEK NAAR BACTERIEDICHTHEDEN OP PLAATSEN MET EN ZONDER NUG

- 1            Inleiding
- 2            Bacteriologische aspecten van het transversale onder-  
zoek
  - 2.1          Vraagstelling
  - 2.2          Materiaal en methoden
  - 2.3          Statistische methoden
  - 2.4          Resultaten
    - 2.4.1        De gescoorde bacterievormen
    - 2.4.2        Overige niet gescoorde bacterievormen
    - 2.4.3        Bacteriedichtheid bij symmetrische paren
- 3            Bacteriologische aspecten van het inductieonderzoek

3.1	Vraagstelling	139
3.2	Materiaal en methoden	139
3.3	Statistische methoden	140
3.4	Resultaten	141
4	Discussie	143
5	Samenvatting	147
HOOFDSTUK VIII		
HISTOLOGISCHE ASPECTEN VAN NUG BIJ BEAGLES		
1	Inleiding	148
2	Materiaal en methoden	148
2.1	Spontaan optredende NUG bij beagles	148
2.2	Geïnduceerde NUG bij beagles	149
3	Resultaten	149
3.1	Spontaan optredende NUG-defecten	149
3.1.1	Localisatie van de defecten	149
3.1.2	Histologisch beeld van de defecten	149
3.2	Geïnduceerde NUG-defecten	150
3.3	Bacteriën	150
4	Discussie	151
5	Samenvatting	152
SAMENVATTING		161
SLOTOPMERKINGEN		165
SUMMARY AND CONCLUSIONS		166
LITERATUURLIJST		170
CURRICULUM VITAE		190

Al gedurende een groot aantal jaren is de beagle hond gebruikt als proefdier voor parodontologisch onderzoek, vooral voor het bestuderen van chronische parodontale afwijkingen en het experimenteel opwekken van parodontale destructies. Iedere informatie betreffende het gezonde en zieke parodontium van de beagle is daarom van belang.

De observatie van nauwelijks beschreven acute ontstekingen bij beagles, die veel overeenkomst vertonen met Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis bij de mens, was de aanleiding voor een serie onderzoeken.

Er werd besloten een literatuuronderzoek te doen naar Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis bij de mens, vervolgens een beschrijving van de klinische aspecten van de ontsteking bij beagles te geven, een bacteriologische studie te doen en een histologisch onderzoek op te zetten. Deze gegevens zouden vergeleken worden met die van de Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis bij de mens.

Wanneer het bovendien mogelijk zou zijn dezelfde afwijking bij beagles te induceren, dan zou hiermee een mogelijk diermodel voor Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis gevonden zijn.

### 1 Inleiding.

In de loop der jaren zijn er verschillende artikelen geschreven waarin een overzicht werd gegeven over de necrotiserende ulceratieve gingivitis (King 1943, Stammers 1944, Wilson 1952, Seidberg 1963, Baer en Benjamin 1974, MacPhee en Cowley 1975, Shields 1977, Grant et al 1979, Prichard 1979, Ramfjord en Ash 1979, Fourel en Mattout 1980, Hitzig et al 1980). De meest uitgebreide samenvatting was van Goldhaber en Giddon (1964). In vergelijking met de chronische gingivitis, komt de meest bekende acute gingivale afwijking, de necrotiserende ulceratieve gingivitis (NUG), betrekkelijk weinig voor. Maar als deze aanwezig is, geeft NUG wel duidelijke klachten in tegenstelling tot de chronische gingivitis. Hoewel het een en ander bekend is over de diagnose, de therapie en het verloop van de ziekte, blijven er op het gebied van de etiologie nog veel vragen onbeantwoord.

Bij de behandeling en de preventie van NUG bestaat er vaak onzekerheid over de toe te passen maatregelen als de tandarts of huisarts geconfronteerd wordt met een patiënt die deze afwijking heeft.

In dit hoofdstuk zal getracht worden een overzicht te geven over de voornaamste opvattingen over deze afwijking.

### 2 Definitie en terminologie van NUG.

Necrotiserende ulceratieve gingivitis is: "An acute gingivitis characterized by ulceration and necrosis of the gingival margin and destruction of the interdental papillae" (American academy of Periodontology 1977). Zowel door Miller (1950) als door Carranza (1979) worden zo'n 25-tal benamingen gegeven waarmee deze ziekte aangeduid werd. De meest bekende zijn: gingivitis ulcerosa, gingivitis van Plaut-Vincent, ulceromembra-neuze gingivitis, trench mouth, fusospirillaire gingivitis en spirillose (Gins 1949). In 1947 adviseerde de commissie voor nomenclatuur van de American Academy of Periodontology de be-

schrijvende term "Acute Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis" (ANUG) te gebruiken, nadat sinds de twintiger jaren de benaming "Vincent's infection" algemeen geaccepteerd was geweest. In de nieuwe "glossary of terms" van de commissie voor nomenclatuur van de American Academy of Periodontology (1977), stelt de commissie voor de omschrijving "Necrotizing Ulcerative Gingivitis" (NUG) te gebruiken en niet meer de naam ANUG, want: "Necrotizing Ulcerative Gingivitis is an acute disease; it is confusing to refer to it as Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis since this infers that there are other stages of the disease, such as subacute and chronic".

### 3 Historische aspecten van NUG.

Het overzicht van de historische aspecten van NUG is gedeeltelijk geciteerd uit Hirschfeld et al (1940) en Sillevius Smitt (1960). De eerste beschrijvingen die op NUG duiden zijn van de hand van Xenophon. Hij vermeldt in de Katabasis, dat in het jaar 401 voor Christus veel Griekse soldaten op hun terugtocht uit Perzië last hadden van pijnlijke monden en stinkende adem. Omdat in deze beschrijving geen melding werd gemaakt van verdere lichamelijke klachten zal het geen scorbut geweest zijn. Over een zeer lange periode worden er verder geen beschrijvingen gevonden waaruit te concluderen valt, dat men over NUG spreekt. Misschien, dat er zich onder de scorbutgevallen bij de middeleeuwse en latere zeevaarders NUG-patiënten bevonden. De eerste duidelijke beschrijving werd gegeven door Hunter in 1778, daarna waren het vooral Franse legerartsen die aandacht schonken aan deze ulcereuze ontstekingen. Bergeron vond de ziekte niet alleen in het leger, maar ook onder burgers en beschreef het recidiverende karakter ervan. In 1886 beschreef Hirsch de symptomen uitgebreid en in 1906 werd dit nog verder uitgewerkt door Gilmer. Tijdens de eerste wereldoorlog die zich voor een groot gedeelte in de loopgraven (trenches) afspeelde, werd bij de soldaten deze ontsteking regelmatig aangetroffen, waardoor hieraan de naam "trench mouth" gegeven werd. Hoewel in de tweede helft van de 19de eeuw meerdere onderzoekers fusiforme bacillen en spirocheten afkomstig van NUG-defecten beschreven hebben, kregen de publicaties van Plaut

(1894) en Vincent (1896) de meeste aandacht, zoveel zelfs, dat hun namen lange tijd aan deze gingivale aandoening verbonden bleven. In hun publicaties worden weliswaar fusospirochetale infecties behandeld, respectievelijk bij keelontstekingen en hospitaalgangreen, maar er wordt geen enkele melding gemaakt van gingivale afwijkingen. Het is Bernheim (1898) geweest, die er op gewezen heeft, dat het bacteriologisch beeld van angina en de NUG hetzelfde was.

Voor uitgebreidere historische beschrijvingen van dit ziektebeeld wordt verwezen naar de publicaties van Hirschfeld et al (1940) en Sillevius Smitt (1960).

#### 4 Pathognostische symptomen.

##### 4.1 Orale symptomen.

NUG wordt gekenmerkt door een plotseling optreden. De eerste karakteristieke lesies, vaak aanwezig op een of enkele plaatsen, zijn de ulceraties van de interdentale papil (Cohen 1959, Blake 1968), zowel in aanvankelijk ontstekingsvrije monden als in monden met een chronische gingivitis.

Het stellen van de diagnose geeft vaak moeilijkheden. In een onderzoek van Carter en Ball (1953) bleven er na nauwkeurig onderzoek van 171 gerapporteerde gevallen uiteindelijk maar 22 over, waaraan de naam NUG gegeven kon worden. Een vroege diagnose van NUG is van groot belang, omdat de therapie dan snel en effectief ingesteld kan worden, zodat uitgebreide weefseldestructie voorkomen kan worden. Volgens de nieuwste leerboeken (Carranza 1979, Goldman en Cohen 1980, Manson 1980) zijn de meest voorkomende diagnostische kenmerken:

##### 4.1.1 Kratervorming.

Ten gevolge van de ulceraties ontstaan er kratervormige defecten in het interdentale gebied. Gewoonlijk geeft NUG geen aanleiding tot pocketvorming zoals bij chronische ontstekingsprocessen, waarbij er een epitheelgroei in apicale richting optreedt. Bij de acute ontsteking heeft de weefseldestructie de overhand. In een later stadium kunnen de ulceraties zich ook langs de marginale gingiva uitbreiden. Aan de randen is een rode demarcatielijn zichtbaar.



#### 4.1.2 Bloeden.

Doordat het epitheel gedeeltelijk verdwenen is, treedt er gemakkelijk bloeding op zowel ten gevolge van eten en aanraken als "spontaan", waarschijnlijk ten gevolge van lip- of tongdruk.

#### 4.1.3 Pijn.

Naast het bloeden voelt de patiënt ook een knagende pijn, die erger wordt bij aanraken, kauwen en gekruid en warm voedsel.

#### 4.1.4 Pseudomembraneus beslag\*.

De ulceraties zijn bedekt met een grijsachtig pseudomembraneus beslag, bestaande uit een netwerk van fibrine, necrotische epitheelcellen, afgestoten weefselresten, leucocyten en verschillende soorten bacteriën.

#### 4.1.5 Foetor ex ore.

Een vermeend karakteristiek kenmerk is een doordringende foetor ex ore. Deze is inderdaad in veel gevallen, maar niet alle, aanwezig (Goldhaber en Giddon 1964, Barnes et al 1973, Baer en Benjamin 1974). Het mag daarom bij het stellen van de diagnose niet dienen als enig criterium.

#### 4.1.6 Speekselsecretie.

NUG-patiënten hebben soms last van een metaalachtige smaak en een verhoogde speekselsecretie.

#### 4.1.7 Additionele verschijnselen.

Als andere afwijkingen die wel eens in de mond voorkomen zijn genoemd: drukkend gevoel op de elementen, anesthesie van het ligamentum parodontale en glossitis.

#### 4.1.8 Verschijningsvormen van NUG.

In de oudere literatuur wordt vaak een indeling gemaakt in meerdere vormen: pré-acute (incipient), acute, subacute, non-ul-

\* Beslag van necrotisch weefsel, waarin fibrine en cellen opgenomen zijn en dat hecht verbonden is met het onderliggend gebied. Bij verwijdering van een pseudomembraan ontstaan meestal bloedingen en erosies.

ceratieve en ulceratieve, en chronische (King 1943, Pindborg 1951, Sillevis Smitt 1960, 1965), of een indeling naar de plaats van voorkomen, de interpapillaire lesie en de laterale lesie (MacPhee en Beagrie 1962). Op grond van de eerder genoemde definitie is NUG een acute afwijking. Het is daarom niet logisch te veronderstellen dat er een chronische NUG kan zijn. Wat nu ten onrechte wel een "chronische NUG" genoemd wordt zal meestal een chronische destructieve parodontitis zijn waarbij ook defecten zichtbaar zijn ten gevolge van een vroeger bestaande NUG. Dat de destructie in de loop der tijd toch kan voortschrijden is te wijten aan het steeds aanwezige chronische ontstekingsproces of opvlammingen van het acute proces. De destructie door NUG is klinisch een meer trapsgewijs proces dan de geleidelijk verlopende afbraak ten gevolge van een chronische ontsteking. Grant et al (1979) spreken in dit verband van een "necrotizing ulcerative periodontitis".

Wanneer er geen adequate behandeling plaats vindt kan het beeld verergeren en complicaties gaan geven, veranderen in een chronische afwijking of soms spontaan genezen. Recidieven komen nogal veel voor.

#### 4.1.9 Recidieven.

Volgens Manson en Rand (1961) lag in veel gevallen de oorzaak van het recidiveren van NUG in het blijven bestaan van de gingivale deformatie. 60% van hun patiënten had al eerder NUG gehad. Volgens King (1943) treden in 30% van de gevallen recidieven op. Sillevis Smitt (1965) rapporteerde een recidivering van 25% in een periode van 3 tot 6 maanden na behandeling. Hij benadrukte dan ook dat NUG-patiënten minstens 6 maanden onder controle moeten blijven, te meer daar de opvlammingen vaak klein van omvang waren en ze de patiënten nog weinig last gaven. Gegevens over recidieven die verzameld worden d.m.v. vragenlijsten zijn dan ook onbetrouwbaar (Emslie 1971). Grant et al (1979) adviseren zeer regelmatige controle over een tijdvak van 1 jaar.

#### 4.1.10 Complicaties.

Een complicatie die bij een NUG kan optreden is het ziektebeeld noma of cancrum oris. Hoewel in westerse landen deze aandoening niet meer voorkomt treffen we het in ontwikkelingslanden

nog veelvuldig aan (Sheiham 1966, Tempest 1966, Enwonwu 1972, Jiménez et al 1975, Smith 1979). Zowel Emslie (1963) als Malberger (1967) beschouwen cancrum oris als een vervolg op NUG. Het komt het meest voor bij ondervoede kinderen, van wie de conditie nog verder verslechterd is door voorafgaande infectieziekten zoals mazelen, pokken en malaria.

#### 4.2 Extra-orale symptomen.

Naast de lokale verschijnselen in de mond, worden veelvuldig algemene ziektesymptomen genoemd die met NUG gepaard kunnen gaan. De meeste auteurs spreken van een algemene malaise. Daarnaast komen meer duidelijk omschreven symptomen voor.

##### 4.2.1 Lymfklierzwellingen.

Zwellingen van lymfklieren zijn gerapporteerd bij 30 tot 60% van de patiënten. Naarmate de ontsteking uitgebreider is, komt dit symptoom vaker voor (Stephen et al 1966).

##### 4.2.2 Temperatuurverhoging.

Hoewel koorts dikwijls als typerend voor NUG wordt beschreven en volgens Wilson (1952) zelfs kan oplopen tot  $40^{\circ}\text{C}$ , is uit de literatuur niet te concluderen, dat dit een algemeen verschijnsel is. Door verscheidene auteurs is dit aspect onderzocht (tabel I-1). Een temperatuurverhoging tussen  $37,1^{\circ}\text{C}$  en  $38^{\circ}\text{C}$  werd bij 20 van de 91 door Stephen et al (1966) onderzochte patiënten waargenomen. Jiménez en Baer (1975) rapporteren temperaturen tussen  $37,0$  en  $39,5^{\circ}\text{C}$  bij kinderen tussen 2 en 14 jaar. Daarentegen vindt Shields (1977) geen verschil in temperatuur bij een groep NUG-patiënten en een controlegroep. Slechts lichte temperatuurschommelingen zijn beschreven door Stammers (1944), Carter en Ball (1953), Grupe en Wilder (1956), Goldhaber en Giddon (1964) en Barnes et al (1973). Goldhaber en Giddon (1964) stellen: "presence of significantly elevated temperature ( $39^{\circ}\text{C}$  or higher) and generalized malaise should immediately suggest the presence of some other disease rather than ANUG. Most frequently these two symptoms are part of a syndrome related to acute primary herpetic gingivo-stomatitis, a viral disease which may be accompanied by bleeding and tender gingivae, marked fetor oris and lymphadenopathy".

Koorts is geen typerend verschijnsel voor NUG en kan daarom niet als diagnostisch middel gebruikt worden.

Tabel I-1. Lichaamstemperatuur bij NUG-patiënten.

		aantal pers.	leef- tijd	lichaamstemp. in °C		
				laag	gemid.	hoog
Stammers	1944	1017	14-40	37,0		37,8
Carter & Ball	1953	109	17-29	37,5		38,5
Grupe & Wilder	1956	870	17-21			37,5
Goldhaber*	1964	47	22**	36,3	36,9	37,6
Stephen et al	1966	100	15-40	37,1		37,9
Barnes et al	1973	218	16-31	36,1		37,7
Jiménez & Baer	1975	28	2-14	37,0		39,5
Shields*	1977	45	22**		36,6	

\* Temperatuur is oraal gemeten. Bij overige onderzoeken geen opgave van methode van temperatuurbepaling.

\*\* Geen exacte opgave van leeftijd. Samenstelling van de groepen ongeveer gelijk als in onderzoek van Barnes et al (1973).

#### 4.2.3 Bacteriëmie.

Een ander controversieel punt is de bacteriëmie. Veelal wordt aangenomen, dat bij NUG-patiënten de bacteriën gemakkelijk in de bloedbaan terecht komen en zich langs deze weg door het lichaam verspreiden met mogelijkheden voor ernstige complicaties, zoals subacute bacteriële endocarditis. Informatie hiervoor ontbreekt nagenoeg in de literatuur. Dollard et al (1974) rapporteren over een onderzoek naar bacteriëmie voor en na een behandeling van NUG en de invloed van antibiotica op die bacteriëmie. Van de 32 patiënten, die allen behandeld werden met een ultrasoon reinigingsinstrument en waarvan de helft een breed spectrum antibioticum kreeg en de andere helft een placebo, vertoonde niemand voor de behandeling een bacteriëmie en bij slechts 1 proefpersoon konden in bloed, dat 5 minuten na het maximale trauma verkregen was, bacteriën aangetoond worden. Bacteriëmie lijkt dus geen frequent voorkomend verschijnsel te zijn.

Om een verkeerde diagnose uit te sluiten, beveelt Brucker (1956) aan om een uitstrijkje van het pseudomembraneuze beslag microscopisch te evalueren op de aanwezigheid van *Borrelia vincenti* en *Bacillus fusiformis*. Hij krijgt hiervoor geen steun in de literatuur.

Een zorgvuldig klinisch onderzoek is voldoende om een juiste diagnose te kunnen stellen.

#### 4.2.4 Additionele verschijnselen.

Minder bekende verschijnselen die af en toe voorkomen, zijn de al eerder genoemde algemene malaise, die zich kan uiten in gastro-intestinale veranderingen, slapeloosheid, hoofdpijn, geen eetlust en mentale depressies (Baer en Benjamin 1974, Carranza 1979).

#### 4.2.5 Samenvatting.

NUG is een acute gingivale ontsteking, klinisch gekenmerkt door necrose van het interdentale weefsel. De necrotische plaatsen zijn bedekt met een pseudomembraneus beslag. Deze ontsteking gaat vaak gepaard met een foetor ex ore en soms met een lichte temperatuurverhoging en lymfklierzwellingen. Er treden gemakkelijk recidieven op.

## 5 Histopathologie.

Voordat er voor de patiënt duidelijke klinische verschijnselen zijn, kan men histologisch al veranderingen waarnemen in het gebied dat voor het eerst uitgebreid beschreven is door Cohen (1959) en waaraan hij de benaming "col" gegeven heeft, een term die nu nog steeds gebruikt wordt. Hij doelt hierbij op het verloop van het interdentale gingivale septum dat de vorm heeft van een onregelmatige depressie, linguaal en labiaal of buccaal begrensd door de interdentale papil (fig. VIII-1).

### 5.1 Cellulaire reacties.

Voordat ulceraties op de toppen van de papillen zichtbaar zijn, kan er al in het col-gedeelte van de interdentale gingiva necrose plaats vinden (Plüss en Rateitschak 1971), die zich uitbreidt en het hele interdentale gebied beslaat.

Volgens Carranza (1979) is het histologisch beeld van de lesie er een van een niet-specifieke acute necrotiserende ontsteking, waarbij zowel het epitheel als het bindweefsel betrokken is. Het epitheel is geheel of gedeeltelijk verdwenen en daarvoor in de plaats is een structuurloos pseudomembraneus beslag gekomen, dat bestaat uit weefselrestanten, necrotische epitheelcellen en fibrine, waarin men polymorfonucleaire leucocyten, lymfocyten, plasmacellen en histiocyten aantreft naast een groot aantal verschillende soorten microorganismen. Het onderliggende bindweefsel is hyperemisch, bevat geen collagene vezels meer en heeft een zeer dichte infiltratie van leucocyten.

Grupe en Wilder (1956) zagen in diepere bindweefsellagen van hun biopsiemateriaal plasmacellen als teken van een chronische ontstekingsreactie. Tussen deze plasmacellen vonden zij dikwijls gebieden met weefselnecrose, waarin gedegenerende plasmacellen te zien waren. Naarmate men aan de rand van het ulcus verder naar het gezonde weefsel toekomt, is er een langzame overgang naar meer intacte stukken epitheel, waarin men nog wel oedemateuze gebieden vindt, verschillende stadia van celdegeneratie en tussen de cellen leucocyteninfiltratie (Hooper en Seymour 1979). Ook het bindweefsel vertoont dergelijke verschijnselen, die steeds minder worden naarmate men verder van de lesie verwijderd is,

totdat het weer overgaat in het normale collageenrijke bindweefsel.

Bloedonderzoek heeft aangetoond, dat de aantallen cellen binnen de normale waarden liggen (Carter en Ball 1953).

## 5.2. Humorale reacties.

In enkele studies is getracht een nader inzicht te krijgen in de humorale en cellulaire afweer bij NUG. In een studie van Lehner en Clarry (1966) konden zij door middel van immunofluorescentie geen significante verhoging aantonen van antitoxigentiter tegen *B. vincenti*, *F. fusiformis*, en tegen *B. melaninogenicus*. Enkele jaren later vond Lehner (1969) bij NUG-patiënten in vergelijking met een gezonde controlegroep een verhoging van serum IgM en een daling van serum IgG. Harding (1971) vond wel een verlaging van IgG en IgA in zowel parotisspeeksel als in mondvloeistof. Ook in een later onderzoek (Harding et al 1980) werden deze resultaten gevonden. De schrijvers suggereren, dat een immuundefect, hypogammaglobulinemie, misschien een primaire oorzaak is voor het ontstaan van NUG. Wilton et al (1971) vonden geen verschil in de concentraties van serum of speeksel IgA bij NUG- en controlepatiënten.

In hetzelfde onderzoek werd gekeken naar de cellulaire afweer bij NUG-patiënten. Er waren geen verschillen met gezonde controlepatiënten, uitgezonderd de lymfocytentransformatie na stimulering met *Fusobacterium fusiformis*, die bij NUG-patiënten significant groter was.

Dolby (1972) toonde in de interdentale gingiva zowel IgG als complement (C3) aan, dat bij een wasprocedure echter weer verloren ging. Hij concludeerde dat immuuncomplexvorming geen rol speelt in de pathogenese van NUG. Ook Hooper en Seymour (1979) vonden immunoglobulinen, voornamelijk IgG en complement (C3) tussen de epitheelcellen van de gingiva, waarvan de samenhang door polymorfonucleaire leucocyten verminderd was. Ze konden niet met zekerheid vaststellen of deze immuuncomplexen voorstelden.

Vitamine C-gehalte in het bloed is niet verschillend bij NUG-patiënten en gezonde proefpersonen (Carter en Ball 1953).

Plüss en Rateitschak (1971) vonden, dat de hoeveelheid sulcusvloeistof niet als maatstaf kan dienen voor de ernst van een NUG, zoals bij een chronische gingivitis.

### 5.3 Bacteriële invasie.

Bij chronische marginale gingivitis treft men gewoonlijk geen bacteriën in het weefsel aan (Sussman et al 1969). Bij NUG is het wel gerapporteerd. In het begin van deze eeuw vond Ellerman (1907) in levend weefsel vlak bij necrotische defecten zoals Vincent's angina en Noma spirocheten in het weefsel. Cahn (1929) toonde 10 dagen na verdwijning van acute verschijnselen van een NUG nog fusiforme bacillen en enkele spirocheten in het weefsel aan. Ook Tunnicliff et al (1936) rapporteerden het binnendringen van spirillen en in mindere mate fusiforme bacilli in gingivaal weefsel. Stammers (1946) vond alleen bacteriën in de oppervlakkige laag van levend weefsel maar kon geen herkenbare bacteriële vormen in het dieper gelegen weefsel ontdekken. Ook Schaffer (1953) zag geen bacteriën in levend weefsel en concludeerde dat "bacteria infiltrate the tissues as they become necrotic".

In een electronenmicroscopisch onderzoek toont Listgarten (1965) echter aan dat spirocheten tot in het normaal uitzijnde bindweefsel doordringen. Hij onderscheidt 4 zones in het NUG-defect:

- 1 Een bacteriële zone, die voornamelijk uit een dichte massa van allerlei soorten bacteriën bestaat.
- 2 Een neutrofiel-rijke zone, die gekenmerkt wordt door grote hoeveelheden leucocyten, voornamelijk neutrofiele, met daartussen veel bacteriën, o.a. spirocheten.
- 3 Een necrotische zone, met gedesintegreerde weefselcellen, veel spirocheten van "intermediate" en "large" type, en enkele bacteriën die veel op fusobacteriën lijken.
- 4 Een zone van spirochetale infiltratie, waarin de weefselbestanddelen er goed uitzien, maar waartussen "intermediate" en grote spirocheten en een enkele kleine geïnfiltrateerd zijn. In deze zone, die op ongeveer 250  $\mu\text{m}$  onder het oppervlak van de ulceratie ligt, worden door hem geen andere bacteriën gevonden. In geen enkel geval werden er dieper dan 300  $\mu\text{m}$  nog bacteriën aangetroffen. Spirocheten werden niet alleen gevonden in het bindweefsel onder het ulcus, maar ook samen met grote aantallen polymorfonucleaire leucocyten in de intercellulaire ruimten van het epitheel dat aan het ulcus grenst.

Deze bevindingen zijn door onderzoekingen van Heylings (1967)



grotendeels bevestigd. Een van de verschillen is het soort spirocheet dat in de 4de laag gevonden wordt door hem, nl. overwegend "small" terwijl in het onderzoek van Listgarten (1965) dit bijna alleen "intermediate" en "large" type spirocheten waren.

#### 5.4 Samenvatting.

Histopathologisch is NUG een niet-specifieke acute necrotiserende ontsteking bedekt met een structuurloos pseudomembraneus beslag. In het onderliggende histologisch normaal uitziend bindweefsel kunnen spirocheten worden waargenomen. Immunologisch zijn er geen karakteristieke kenmerken.

### 6 Differentiaaldiagnose.

Zoals al eerder vermeld (4.2.2) is de afwijking waarmee NUG nogal eens verward wordt de acute primaire gingivostomatitis herpetica, een virale ontsteking (Goldhaber en Giddon 1964). Carter en Ball (1953), MacPhee en Cowley (1975), Plagmann et al (1978) en Carranza (1979) geven daarnaast nog andere mogelijkheden die bij de differentiaaldiagnose overwogen moeten worden. Naast de gingivostomatitis herpetica zullen de meest frequent voorkomende de aphtheuze gingivostomatitis en de traumatische ulceraties zijn.

In tabel I-2 wordt een overzicht gegeven van de aspecten die bij het diagnostiseren een rol kunnen spelen. De gegevens zijn gebaseerd op publicaties van Lennette & Magoffin (1973), Silverman en Beumer (1973), Greenspan (1978), Chole en Domb (1979), Carranza (1979), Grant et al (1979), Prichard (1979) en Ramfjord en Ash (1979).

### 7 Epidemiologie.

#### 7.1 Methoden van onderzoek.

##### 7.1.1 Beoordeling van behandelingen.

In veel onderzoeken zijn de beoordelingen van de behandelingsresultaten gedaan aan de hand van subjectieve gegevens of op basis van veranderingen in de bacteriële flora (Emslie 1971). King (1943) beoordeelde het succes van een behandeling aan de hand

Tabel I-2 Differentiaaldiagnose tussen Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis, Gingivostomatitis Herpetica, Stomatitis Aphthosa en traumatische ulceraties.

	Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis	Gingivostomatitis Herpetica	Stomatitis aphthosa	Traumatische ulceraties
predisponerende factoren	weerstandsverlaging stress, roken	geen	stress? trauma? genetische factoren?	geen
etiologie	bacterien	herpesvirus	auto immuunreactie? bacterien? voedsel allergie	trauma t g v occlusie voedselimpactie, klammers, mondhygiene, gewoonten
leeftijd	jonge volwassenen	overwegend bij kinderen	volwassenen	alle leeftijden
algemene symptomen	algemene malaise, lymfklierzwellingen, soms lichte temp verhoging	koorts, erg ziek gevoel lymfklierzwellingen	geen	geen
lokale symptomen	pijn, foetor, bloeden	pijn, lokale paraesthesie	heftige pijn	pijn bij aanraken
pathomorfologie	interdentale kratervorming, pseudomembraneus beslag	multipele blaasjes - oppervlakkige ulcers, 1-3 mm, diffuus erytheem, gezwollen rode gingiva	enkele of multipele papels - oppervlakkige ulcers, 3-10 mm grijs of wit centrum, erythemateuze krans eromheen	oppervlakkige gingivale erosies
locatie	interdentaal, evt zich uitbreidend naar marginaal	labiale en buccale mucosa, tong, gingiva	tong en beweeglijke mucosa	marginale, interdentale en vaste gingiva, alveolaire mucosa
verloop	recidiverend karakter, dikwijls permanente destructie	acute fase 7-14 dagen totale genezing -21 dagen geen littekenvorming	7-12 dagen, geen littekenvorming	verdwijning na stoppen van het trauma, soms permanente destructie
therapie	gebitsreiniging, mondhygiene	symptomatisch, voorkomen van secundaire infecties	symptomatisch, voorkomen van secundaire infecties	verwijdering traumatiserend agens
immunitet	neen	in principe ja, recidieven komen voor	neen	neen
besmettelijkheid	neen	ja	neen	neen

van het verdwijnen van de ulceratie, pijn, foetor, lymfklier-zwellingen en constitutionele symptomen. Hij was verder van oordeel, dat de beoordeling van het nuttige effect van een behandeling niet gebaseerd moest zijn op het al of niet aanwezig zijn van fusiforme bacteriën en spirocheten. Sillevius Smitt (1960) kwam eveneens tot de conclusie, dat spirocheten ook in een gezonde mond voorkomen.

Wat meer objectiviteit in de beoordeling kwam tot uiting in het onderzoek van Wade et al (1961), die de beoordeling van het klinisch beeld en foto's, het verdwijnen van de gevoeligheid, het stoppen van de bloeding en de bacteriologische beoordeling in een schaal van 0 tot 2 uitdrukten. Emslie et al (1962) gebruikten ongeveer dezelfde methode. Enige tijd later ontwikkelden Duckworth et al (1966) de Ulcer Improvement Index (UII) en de Subjective Improvement Index (SII). De eerste was gebaseerd op het aantal ulcererende papillen, dat binnen 48 uur na de behandeling verdwenen was, de tweede op vermindering van bloeding en pijn en verandering van smaak. Deze twee indices vertoonden een goede correlatie, maar zij konden geen correlatie vinden met de Bacteriological Improvement Index (BII), zoals beschreven door Wade et al (1961). Rajasekher (1970) ontwikkelde een AUG-score met de volgende criteria:

0 = het gingivale weefsel is klinisch gezond.

1 = de top van de interdentale papil is necrotisch en ulcererend.

2 = meer dan 2/3 van de interdentale papil is necrotisch en ulcererend.

3 = de marginale en aangehechte gingiva zijn aangetast.

Aan de hand hiervan kon een Clinical Improvement Index (CII) worden berekend, door het verschil in AUG-scores van voor en na de behandeling uit te drukken in een percentage van de originele AUG-score.

#### 7.1.2 Epidemiologisch onderzoek.

Formicola et al (1970) gebruikten in een onderzoek bij militairen de "Gingival score": gebaseerd op de heftigheid, ANUG-score, en uitgebreidheid, Papilla Count. Jiménez en Baer (1975) gaven een modificatie van een indeling gemaakt door Pindborg (1966). Zij allen gebruikten deze indelingen om epidemiologische redenen en niet omverschillen van bepaalde behandlungsstadia in een cijfer vast te leggen.

## 7.2 Voorkomen van NUG.

In de tabellen I-3, I-4 en I-5 zijn de voornaamste epidemiologische gegevens samengevat. De frequentie van voorkomen van NUG is in verschillende delen van de wereld nogal wisselend. Naast dit gevarieerd optreden kunnen de verschillen beïnvloed worden door de groep, een willekeurige steekproef uit de bevolking of een geselecteerde groep, de leeftijd van de onderzochte personen, het geslacht, het ras en het sociaal-economisch niveau.

Verschillen kunnen ook optreden doordat de diagnostische criteria van de ene en andere onderzoeker niet gelijk zijn. Vooral uit de oudere literatuur kan men niet altijd duidelijk lezen welke maatstaven gehanteerd zijn. Enige reserve bij de interpretatie van epidemiologische gegevens van de periode voor 1950 is dan ook gewenst.

### 7.2.1 Localisatie in de mond.

NUG ziet men alleen in betande kaken en kan bij alle elementen voorkomen. De gingiva bij de incisieven is vaker aangetast dan de gingiva in de laterale delen van de mond (Miglanı en Sharma 1965; Carter en Ball 1953; Barnes et al 1973).

Ook de meeste recidieven komen in het front voor, hoewel ook de laterale delen dit verschijnsel regelmatig vertonen (Manson en Rand 1961).

### 7.2.2 Leeftijd.

De belangrijkste gegevens zijn getabelleerd in I-3 en I-4. In Europa (Stammers 1944, Stephen et al 1966), Noord Amerika (Miller en Greenhut 1944) en Australië (Reade 1963) zien we NUG zelden bij jonge kinderen optreden; in Afrika is dit wel het geval (Emslie 1963, Sheiham 1966 a en b, Malberger 1967 en Enwonwu 1972), hoewel sommige landen in dat werelddeel er vrij van blijven, wat blijkt uit een onderzoek van Olsson (1978) in Ethiopië. Ook in Azië (Miglanı en Sharma 1965, Pindborg et al 1966, 1967) en Zuid-Amerika (Jiménez et al 1969, Jiménez en Baer 1975) treft men het bij jonge kinderen aan.

Schluger et al (1977) betwijfelen of de bij kinderen beschreven afwijkingen wel necrotiserende ulceratieve gingivitiden zijn. Zij stellen: "none of these cases has ever been established as

Tabel I-3. Het voorkomen van NUG bij kinderen.

			leef- tijds- groep	aantal onderz. kind.	aantal kind. met NUG
<hr/>					
Afrika					
Emslie	1963	Nigeria	1- 7	130	28
Sheiham	1966 <sup>b</sup>	Nigeria	2-12	3507	63
Malberger	1967	Gambia	1- 6	-	50
Enwonwu	1972	Nigeria	0-10	1068	102
Olsson	1978	Etiopië	6- 7	400	geen
			13-14	400	geen
Azië					
Miglani & Sharma	1965	India	0-13	26000	184
Pindborg et al	1966	India	0- 9	1126	137
Zuid Amerika					
Jiménez et al	1969	Colombia	3-14	-	18
Jiménez & Baer	1975	Colombia	2-14	-	28
Noord Amerika					
Miller & Greenhut	1944	U.S.A.	10-15	-	3
Europa					
Stammers	1944	Engeland	3-14	-	12
Stephen et al	1966	Engeland	11	-	1
Skach et al	1970	Tsjechoslowakije	10-14	-	4
Australië					
Reade	1963		1,3	-	1

Tabel I-4. NUG in relatie tot de leeftijd.

		land	geslacht	leeft. grens	meest voork. leeft.grens	gemiddelde leeftijd
Stammers	1944	Engeland	V	3-68	14-40	23
			M	3-68	14-40	25
Miller & Greenhut	1944	U.S.A.	V	10-45	15-25	20
			M	10-45	20-30	25
Carter & Ball	1953	U.S.A.	M	17-29	-	19
Grupe & Wilder	1956	U.S.A.	M	17-21	-	-
Hillman	1956	Engeland	V+M	12-38	-	23
Wade et al	1961	Engeland	V+M	15-49	-	24
Fletcher & Plant	1966	Engeland	V+M	15-35	15-25	-
Stephen et al	1966	Engeland	V	11-46	15-24	21
			M	19-35	20-29	24
Rajasekher	1970	Engeland	V	16-23	16-23	19
			M	16-31	20-23	24
Skach et al	1970	Tsjecho- slowakije	V	10-55	16-17	-
			M	10-55	17-22	-
Barnes et al	1973	U.S.A.	M	16-31	-	22
Volchansky &	1974	Zuid-Afrika	V	16-49	-	25
Cleaton-Jones			M	18-49	-	25

Tabel I-5. NUG bij mannen en vrouwen in de westerse wereld.

			Mannen : vrouwen		tot. aantal personen
Hillman	1956	Engeland	1,6	: 1	50
Manson & Rand	1961	Engeland	1,44	: 1	61
Wade et al	1961	Engeland	2	: 1	75
Wade & Mirza	1964	Engeland	1	: 1,27	50
Stephen et al	1966	Engeland	1	: 1	100
Fletcher & Plant	1966	Engeland	1,63	: 1	50
Skach et al	1970	Tsjecho- slowakije	1,67	: 1	1179
Rajasekher	1970	Engeland	2	: 1	34

necrotizing ulcerative gingivitis". Het zou volgens hen hier eerder gaan om primaire herpetische gingivostomatitis, afien of het Stevens-Johnson syndroom. Daar tegenover staat dat Emslie (1963) en Pindborg et al (1966) duidelijk onderscheid maken tussen NUG en andere afwijkingen in de mond.

In de westerse wereld wordt het vooral bij jonge volwassenen aangetroffen. De meesten in de leeftijdsgroep van 15 tot 30 jaar, waarbij de gemiddelden variëren van 19 tot 25 jaar (Stammers 1944, Miller en Greenhut 1944, Carter en Ball 1953, Grupe en Wider 1956, Hillman 1956, Wade et al 1961, Fletcher en Plant 1966, Stephen et al 1966, Škach et al 1970, Barnes et al 1973, Volchansky en Cleaton-Jones 1974).

De gemiddelde leeftijd waarop NUG voorkomt is bij vrouwen ongeveer 3 jaar lager dan bij mannen (Stephen et al 1966, Škach et al 1970).

#### 7.2.3 Geslacht.

Uit tabel I-5, die voornamelijk gebaseerd is op Engelse studies, blijkt, dat NUG bij mannen meer voorkomt dan bij vrouwen. Wade et al (1961) vonden een verhouding tussen mannen en vrouwen van 2:1, enkele jaren later (Wade en Mirza, 1964) was dit in een ander onderzoek tot hun eigen verbazing 1:1,27. Hillman (1956) noemde 1,6:1. Manson en Rand (1961) rapporteerden 1,44:1, Stephen et al (1966) 1:1, Fletcher en Plant (1966) 1,63:1, Škach (1970) 1,67:1 en Rajasekher (1970) 2:1. In India vond Pindborg (1966) een verhouding 1,6:1 bij een groep van 236 personen, voor 58% bestaande uit kinderen van 0-9 jaar. Bij Nigeriaanse kinderen tussen 2 en 6 jaar vond Sheiham (1966) 1:1,5.

#### 7.2.4 Voorkomen in bevolking.

Het is moeilijk een duidelijk beeld te krijgen van het aantal NUG-gevallen in de bevolking of bevolkingsgroep omdat veel onderzoeken zijn gedaan bij mensen die om tandheelkundige redenen een kliniek bezochten of om andere redenen in een ziekenhuis waren opgenomen. Het opstellen van een tabel is daarom ook niet mogelijk. Zelfs binnen bepaalde landen kunnen plaatselijk aanzienlijke verschillen optreden. Sheiham (1966) vond in Nigeria bij kinderen in de leeftijdsgroep van 2 tot 6 jaar in één dorp een voorkomen van 1,7%, in een ander dorp een van 11,7%. Ook op

de totale bevolking gezien was er een verschil, nl. 1,3% en 2,6%. Percentages in het onderzoek van Enwonwu (1972) lopen uiteen van 3,0 tot 27,2. Pindborg (1966) rapporteert een percentage van 2,36 en Miglani (1965) van 0,7, beide in India. Cijfers van mensen die klinieken bezochten geven ook Škach et al (1970). Omgekeerd voor de hele bevolking, vallend binnen het verzorgingsgebied van de kliniek, zou dat neerkomen op: 0,08% voor de leeftijdsgroep 15-19 jaar, 0,05% voor de 20 tot 24 jarigen en 0,02% tussen 25 en 29 jaar.

Iets meer inzicht is te krijgen wanneer gekeken wordt naar grote groepen jonge mensen in Amerika en Europa, zoals studenten en militairen. Van studenten die hulp inriepen van de Harvard University Dental Health Service had 4% een NUG. Omgekeerd voor de hele studentenbevolking kwam men op een percentage van 0,9 (Giddon et al 1963). Bij een groep van 326 aankomende collegestudenten vonden Giddon et al (1964) 2,5% actieve NUG-gevallen. Door analyse van rondgestuurde vragenlijsten kwam er in de loop van een jaar nog 3,1% bij.

Een onderzoek bij recruten van de Amerikaanse kustwacht en koopvaardij, leverde een percentage van resp. 6,3 en 9,5 op (Dean en Singleton 1945), tamelijk hoge waarden in vergelijking met de cijfers van Carter en Ball (1953) die op ongeveer 1,8% uitkwamen bij een onderzoek in het Great Lakes Naval Trainings Center. Hun zeer kritische diagnostisering zal aan deze verschillen hebben bijgedragen. 2,2% werd gerapporteerd door Grupe en Wilder (1956) in een onderzoek bij 870 recruten. Een hoog percentage van 6,9 vond ook Pindborg (1951, 1956) bij dienstplichtigen. Na enige maanden dienst was dit in het leger 2x zo hoog en bij de marine zelfs 3x zo hoog geworden. Sillevis Smitt (1965) zag ook dat bij marinepersoneel in de loop van de diensttijd het oorspronkelijke percentage van 2,5 opliep. Barnes et al (1973) vonden onder 113.000 onderzochte personen in een militair trainingskamp 218 NUG-gevallen, een percentage van 0,19.

#### 7.2.5 Ras.

Weinig is bekend over verschillen in voorkomen bij verschillende rassen onder dezelfde omstandigheden. Wel geven Barnes et al (1973) aan dat in hun onderzoek NUG bij blanken procentsewijs meer voorkomt dan bij niet-blanken.



#### 7.2.6 Socio-economische factoren.

Socio-economische factoren zijn ook betrokken geweest bij het epidemiologisch onderzoek. In zijn studie vond Sillevius Smitt (1960) aanwijzingen dat het aantal NUG-gevallen bij stijgende welstand afneemt. Ook Miglani (1965) en Pindborg (1966) vonden een frequenter optreden van NUG in de lagere inkomensgroepen. De laatste vond bovendien dat er verschil is tussen verschillende godsdienstgroepen in India. Bij Moslims komt vaker NUG voor dan bij Hindoe's. Dit verschil kan verklaard worden door het feit, dat Moslims tot een lagere socio-economische groep behoren dan Hindoe's. Ook bij kinderen zijn dergelijke waarnemingen gedaan (Enwonwu 1972). Barnes et al (1973) zagen meer NUG bij dienstplichtigen dan bij officieren. Als reden hiervoor gaven zij de gemiddelde leeftijd van de officieren, die wat hoger was dan die van de soldaten, en de officieren hadden een betere opleiding en hogere sociaaleconomische status. Samenhangend hiermee ziet men ook een beter niveau van mondhygiëne.

#### 7.3 Samenvatting.

NUG komt in ontwikkelingslanden nogal eens bij kinderen voor, waarbij regionaal grote verschillen gevonden kunnen worden. In de westerse landen wordt het vooral gezien bij jonge volwassenen met een percentage van voorkomen tussen 0,1 en 3,0%. Het komt bij mannen wat meer voor dan bij vrouwen en naarmate het sociaal-economisch niveau hoger is wordt de frequentie van het voorkomen lager.

### 8 Etiologie.

Hoewel aangenomen wordt, dat bacteriën een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van NUG is het hele mechanisme van het ontstaan en de uitbreiding van de defecten niet duidelijk.

#### 8.1 Koch's postulaten.

De klassieke criteria voor de bacteriële etiologie van menselijke infectieziekten zijn bekend als Koch's postulaten. Deze postulaten vormen de basis voor de conclusie dat een bepaalde bacterie (bacteriën en/of hun producten) primair verantwoordelijk is voor een ziekte. Wanneer deze voorwaarden aangepast zijn

aan de etiologie van parodontale afwijkingen luiden ze als volgt (Carranza 1979):

1 Een verdacht organisme of groep van organismen moet in de parodontale weefsels aanwezig zijn.

2 Het organisme of de organismen moet(en) in staat zijn een gelijke ziekte op te wekken in een proefdier als bij de mens.

3 Het moet aangetoond zijn, dat het organisme of de organismen een bepaald effect heeft of hebben op het parodontale weefsel tijdens het ziekteverloop.

Het wordt algemeen geaccepteerd, dat het voldoen aan "Koch's 4de postulaat" een belangrijke indicatie is voor een etiologische factor (Lehner en Clarry, 1966). Dit luidt: Het geïnfecteerde individu moet een duidelijke verhoging laten zien van de antibody titer tegen het organisme.

Met onze huidige kennis wordt bij het ontstaan en het verloop van NUG niet voldaan aan deze voorwaarden. We kunnen dan ook niet spreken van een klassieke bacteriële infectieziekte. Daarnaast is het waarschijnlijk, dat er eerst veranderingen moeten plaats vinden in de gastheer voordat de pathogene activiteit van bacteriën tot uiting kan komen. Deze veranderingen kunnen mogelijk veroorzaakt worden door lokale of algemene predisponerende factoren. Een groot aantal factoren kunnen gecorreleerd worden met de afwijking: van sommigen lijkt het meer aannemelijk, dat zij op een of andere manier bijdragen tot het ontstaan van NUG dan van anderen.

## 8.2 Bacteriologie.

Er zijn verscheidene aanwijzingen, die erop duiden, dat bacteriën een belangrijke rol spelen bij het NUG-proces:

-het feit, dat NUG vaak in groepen voorkomt, zou op een bacteriële besmetting kunnen wijzen.

-bepaalde microörganismen worden altijd in NUG-lesies gevonden.

-NUG-lesies reageren snel op antibioticatherapie.

Welke bacterie of combinatie van bacteriën een belangrijke rol spelen in de etiologie van NUG is niet bekend. Het is ook niet aangetoond, dat exogene bacteriën een rol spelen; wel wordt er lokaal een toename van endogene microörganismen, vooral van spirocheten en fusiforme bacteriën beschreven (Hillman 1956, Goldhaber en Giddon 1964, Carranza 1979).

Hoewel op veel plaatsen de artikelen van Plaut (1894) en Vincent (1896) vermeld worden als de eerste bacteriologische beschrijvingen van NUG, is dit uit deze artikelen, die handelen over difterie en angina respectievelijk hospitaal gangreen, niet op te maken. De bacteriologie van necrotische lesies aan de gingiva was overigens al eerder beschreven door Miller (1883, 1892). Rosebury et al (1950) beschreven een fusospirochetaal complex, bestaande uit *Treponema microdentium*, spirocheten, vibrio's, fusiforme bacteriën, filamenteuze microorganismen en verschillende species *Borrelia*. Carter en Ball (1953) vonden in 200 donkerveld waarnemingen steeds de volgende organismen: *Borrelia vincentii* (loosely coiled organisms with tapered ends), *Borrelia buccale* (double contour organisms) en kleine orale treponemen (closely spaced spirals, long tapered ends). MacDonald et al (1960) waren van mening, dat *Bacteroides melaninogenicus* een zeer belangrijke rol speelt. Kelstrup (1966) kon geen correlatie leggen tussen *B. melaninogenicus* en deze ontstekingen.

De pathogeniteit van microorganismen kon door diverse onderzoekers worden aangetoond. Rosebury en Foley (1939) konden subcutaan experimentele gangreneuze lesies opwekken met materiaal dat de bacteriële flora van NUG bevatte. Hampp en Mergenhagen (1961) kregen bij hun proefdieren abcesvorming na intracutane inoculatie van spirocheten. MacDonald en Gibbons (1962) hadden 4 verschillende organismen nodig om dit te bereiken. Vreemd genoeg was geen van deze een spirocheet of fusiforme bacterie. Geen van hen gelukte het echter om NUG-lesies in de mond op te wekken. De vraag blijft dan ook in hoeverre de NUG-lesie en de opgewekte subcutane afwijking overeenkomsten vertonen.

Uit het onderzoek van Listgarten (1965) waarin hij spirocheten in het gezonde weefsel aantreft mag men concluderen, dat deze microorganismen in een bepaalde fase een rol spelen. In hoeverre zij bij het initiëren van het defect belangrijk zijn is niet bekend. Uit deze gegevens moet vooralsnog geconcludeerd worden, dat NUG een niet-specifieke bacteriële infectie is, waarbij het fusospirochetale complex misschien een belangrijke rol speelt. Interessant hierbij is een uitspraak van Rosebury en Sonnenwirth (1958). Zij schrijven, dat fusospirochetale ziekten, waartoe o.a. ook gerekend worden Vincent's angina, noma, genitale fusospirochetosis, pulmonaire fusospirochetosis, tropical ulcer, al-

tijd bovenop een weefselverandering lijken te komen, die door andere oorzaken teweeg gebracht is, zoals voedingsstoornissen, agranulocytose, röntgenbeschadiging of virale infecties.

#### 8.2.1 Besmettelijkheid.

Pogingen om spirocheten over te enten en daardoor necrotiserende lesies op te wekken werden al gedaan door Vincent (1896). Bacterieel materiaal van gangreneuze plaatsen veroorzaakte slechts dan ontstekingen bij proefdieren als deze verzwakt waren door ziekte of vasten. Gezonde dieren vertoonden geen afwijkingen. King (1943) trachtte zichzelf te besmetten, aanvankelijk zonder resultaat. Pas nadat hij enige tijd later een flinke verkoudheid kreeg, ontwikkelden zich ook ulcereuze gingivale aandoeningen. Andere onderzoekers die dit bij zichzelf geprobeerd hebben waren Bergeron (Sillevis Smitt 1960) en Wilkie (1945). Geen van hen lukte het om met materiaal van een actieve lesie een dergelijke afwijking in een gezonde mond op te wekken.

Een uitgebreid onderzoek bij ruim 100 personen door Stammers (1944) geeft geen enkele aanwijzing voor besmettelijkheid. Hij zelf zegt erover: "... this series of cases of Vincent's infection provides a most astonishing lack of evidence of the epidemic origin of the disease." Ook Dean en Singleton (1945) en Schluger (1949) komen tot deze conclusie. Carter en Ball (1953) konden in het legerkamp waar ze hun onderzoek deden geen enkele aanwijzing voor besmetting vinden. Er bleken daarentegen zich juist meer nieuwe gevallen voor te doen nadat de militairen een week of langer verlof hadden gehad.

Pindborg (1951, 1956) gelooft wel in besmettingsmogelijkheden. Hij zag bij zeelieden en soldaten een sterke toename van het aantal NUG-gevallen nadat zij enige maanden in dienst waren. Andere predisponerende factoren, zoals slechte leef- en woonomstandigheden kunnen hierbij ook een rol gespeeld hebben.

De conclusie mag zijn, dat besmetting van een individu naar een ander gezond individu niet mogelijk is (Goldhaber en Giddon 1964, Goldman en Cohen 1980, Carranza 1979).

#### 8.2.2 Inductie.

Het is tot nu toe niet gelukt om NUG experimenteel op te wekken bij de mens door middel van inoculatie met bacterieel debris

uit een NUG-lesie. Ook bij dieren is het op deze manier niet mogelijk (Carranza 1979). Wallace et al (1933) en Swenson en Muhler (1947) konden wel fusospirochetale lesies aan de gingiva van honden opwekken door dagelijkse injectie van een sublethale dosis Scillaren B, een glucoside voorkomend in scilla (zeeajuin). Naast algemene verschijnselen zoals braken, lusteloosheid en vermageren ontwikkelden de dieren ulceraties aan de gingiva en mucosa, die veel spirocheten en fusiforme bacteriën bevatten. Na gemiddeld 14 dagen stierven deze honden. Door het aanbrengen van koperbanden rond de elementen induceerde Berke (1961) fusospirochetale infecties bij honden. Andere onderzoekers, die om andere redenen banden of ligaturen rond elementen aanbrachten zagen deze verschijnselen noch bij honden (Swenson 1947, Lindhe en Svanberg 1974, van Dijk 1979) noch bij apen (Kennedy en Polson 1973). Taylor et al (1964) konden gingivale ulceraties opwekken door de injectie van de elementen Ra-226, Ra-228, of Th-228. In alle gevallen wordt gesproken over verlaging van de weerstand of verandering van het weefsel voordat de bacteriële ontsteking kon plaats vinden. Listgarten (1965) zegt: "The difficulties encountered by various investigators in reproducing the disease experimentally have probably been due to our inability to control the influence of emotional and other unknown factors on the state of the tissues in the host."

### 8.3 Mogelijke predisponerende factoren.

Predisponerende factoren zijn factoren die dusdanige veranderingen in het lichaam of delen ervan teweegbrengen, dat een agens, dat onder normale omstandigheden geen nadelige gevolgen heeft, schadelijke invloed kan uitoefenen. Deze weerstandsverlagende factoren kunnen zowel lokaal als algemeen van aard zijn.

#### 8.3.1 Lokale predisponerende factoren.

Stammers (1944) heeft aandacht besteed aan lokale factoren. Van veel belang vindt hij o.a.: grove gebitsverwaarlozing, voedselstagnatie, tandsteen, crowding, traumatogene occlusie, iatrogene factoren, caviteiten, geïmpacteerte en gedeeltelijk doorgebroken elementen, mondademhaling en recente extracties. Naar de meeste van deze oorzaken is geen onderzoek gedaan. Wel is er wat literatuur betreffende onvoldoende mondhygiëne en trauma.

#### 8.3.1.1 Mondhygiëne.

Pindborg (1951, 1956) vond een correlatie tussen een slechte mondhygiëne en een reeds bestaande gingivitis enerzijds en het ontstaan van NUG anderzijds. Ook grote hoeveelheden tandsteen correleerde hij met NUG (Pindborg 1949). Een dergelijke constatering werd ook gedaan door Stephen et al (1966), die bij NUG-patiënten vooral veel supragingivaal tandsteen zag. Miglani (1965) vond bij patiënten die zich voor behandeling meldden ook een slechte mondhygiëne, maar hij vergeleek deze groep niet met een groep zonder NUG. Het is meer aannemelijk, dat de meeste mensen uit de bevolkingsgroep waar hij zijn patiënten uit kreeg, een zeer lage sociaal-economische groep, geen optimale mondhygiëne hadden.

In diverse andere onderzoeken kon geen verband gelegd worden tussen het niveau van mondhygiëne en NUG. De afwijking kwam zowel in schone als in verwaarloosde monden voor (Grupe en Wilder 1956, Giddon et al 1964, Maupin en Bell 1975).

#### 8.3.1.2 Trauma.

Als andere lokale factor wordt het trauma aangenaald, zowel van buitenaf (Schluger 1949) als traumatische factoren in de mond, zoals het bijten tegen de gingiva (Wilson 1952).

#### 8.3.1.3 Vertraagde passieve eruptie.

Volchansky en Cleaton-Jones (1974) tenslotte veronderstellen, dat een vertraagde passieve eruptie een rol kan spelen, waardoor pseudopockets ontstaan waarin zich een meer anaeroob milieu kan ontwikkelen.

#### 8.3.2 Algemene predisponerende factoren.

Hoewel men vaak aanneemt, dat algemene predisponerende factoren een rol spelen bij het ontstaan van NUG, doordat zij het weefsel zodanig veranderen dat een ontsteking zich kan ontwikkelen, is het niet mogelijk met zekerheid deze factoren aan te geven. Vaak wordt er daarom in algemene termen gesproken. Een aantal factoren staat ter discussie.

##### 8.3.2.1 Algemene verzwakking en verlaagde weerstand.

Deze verlaagde weerstand zou een gevolg kunnen zijn van onvol-

doende voeding en endemische infectieziekten (Emslie 1963, Malberger 1967 en Enwonwu 1972), vermoeidheid (Schluger 1949), of een scala van ziekten van een gewone verkoudheid tot leukemie, waardoor de vitaliteit wordt aangetast (Carranza 1979).

Onder de voedingstekorten worden genoemd: vit-B groep en proteïnen (Jiménez en Baer 1975), proteïnen (Sheiham 1966<sup>a</sup>), vit-C (Lapira 1943). De effecten van ernstige voedingstekorten op de mucosa van proefdieren worden hier buiten beschouwing gelaten.

#### 8.3.2.2 Familiair voorkomen.

Er zijn geen aanwijzingen, dat erfelijkheid een rol speelt bij het ontstaan van NUG. Wel is het familiair voorkomen gerapporteerd door Jiménez et al (1969), maar zij concluderen, dat het eerder de gelijke slechte levensomstandigheden zijn die een door-slaggevende rol spelen dan erfelijkheid of directe besmetting.

#### 8.3.2.3 Immuundefect.

Als primaire oorzaak van NUG sluiten Harding et al (1980) de mogelijkheid van een immuundefect, hypogammaglobulinemie, niet uit. Ook Lehner (1969) acht dit niet onmogelijk. Met een dergelijk defect zouden ook het grote aantal recidieven verklaard kunnen worden.

#### 8.3.2.4 Mongloïsmen.

In een onderzoek bij geïnstitutionaliseerde geestelijk gehandicapten vond Brown (1973) een hoog percentage NUG bij mongloïden. 35% van deze groep had een of meer maal NUG gehad, terwijl dit percentage bij niet-mongloïde geestelijk gehandicapten in hetzelfde instituut slechts 4 was. De gemiddelde leeftijd waarbij de eerste verschijnselen optraden waren 9,4 jaar respectievelijk 9,9 jaar. Of de veranderingen die gepaard gaan met mongloïsmen, zoals afwijkingen in het cardiovasculaire systeem, de polymorfonucleaire leucocyten of de serumproteïnen, een rol spelen bij het ontstaan van NUG is hem niet duidelijk.

#### 8.3.2.5 Psychosomatische factoren.

In de algemene medische wetenschap komen psychosomatische afwijkingen waarschijnlijk meer voor dan in de tandheelkunde. Toch komen dergelijke verschijnselen ook in de mond voor. Kanterman

(1955) zegt hierover: "The psyche, when subjected to emotional conflicts over long periods, becomes an important factor in causing a chain of somatic reactions that result in pathologic changes. Such changes affect neural, vascular and endocrine systems which play a very important role in maintaining the health of the oral tissues." Het is redelijk om aan te nemen, dat deze stelling ook geldt voor het parodontium. Mellars en Herms (1946, 1947) legden verband tussen psychische problemen en verschillende afwijkingen in de mond, waaronder parodontale aandoeningen. Roth en Weiss (1951) concludeerden in een case report van een opvlammende NUG, dat de oorzaak op het psychosomatische vlak lag. Moulton et al (1952) gaven een overzicht van mogelijke werkwijzen van stresssituaties op het parodontium. Zij onderzochten 6 patiënten met NUG en 16 met chronische parodontitis. Vooral de NUG-patiënten toonden zich psychisch labiel en allen waren in acute stresssituaties. Goldberg et al (1956) onderzochten 66 patiënten, deels met NUG, deels met andere parodontale afwijkingen. Hun conclusie was, dat de NUG-patiënten meer aanpassingsmoeilijkheden hadden en meer van hen hadden, voor het zich manifesteren van de afwijking, een periode met veel stress doorgemaakt. Giddon et al (1963) zagen onder studenten in de loop van het jaar nogal wat schommelingen optreden van het aantal nieuwe NUG-gevallen, met pieken vlak na de vakanties en in examenperiodes, misschien tengevolge van veranderingen in levensomstandigheden en spanningen. Dezelfde soort waarnemingen deden Carter en Ball (1953) en Barnes (1973) in het leger na vakanties. Giddon et al (1964) vonden, dat studenten in een NUG-groep meer rookten in vergelijking met andere jaargenoten, er meer waren die vroegtijdig met hun studie stopten en er meer waren die als hoofdvak psychologie kozen. Dit past bij de waarneming van Wise (1959), dat studenten in de sociale wetenschappen, met name in de abnormale psychologie, een meer afwijkend gedrag hebben dan andere studenten. In het zelfde artikel beschrijven zij dat er drie maal zoveel NUG-patiënten psychiatrische hulp zochten als een vergelijkbare groep tandheelkundige patiënten. Ook Shields (1977) vond onder NUG-patiënten meer mensen onder stress dan onder een willekeurig gekozen groep. Davis en Baer (1971) publiceerden 2 case reports van drugverslaafden, die na het stoppen met drugs NUG kregen. Hun veronderstelling was, dat



er na het stoppen psychologische veranderingen optraden die mede aanleiding waren tot het ontstaan van NUG.

Uit een persoonlijkheidsonderzoek door Formicola et al (1970) trokken zij de voorzichtige conclusie, dat er misschien NUG-gevoelige personen bestaan. Naast psychologische tests beschikt men ook over methoden om stress te meten d.m.v. het bepalen van de hoeveelheid 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) in de urine. Shannon en medewerkers (1969) vonden een hoger gemiddelde in de NUG-groep, maar de spreiding in de groepen was zo groot, dat geen significant verschil kon worden aangetoond. Dit konden Maupin en Bell (1975) wel bij patiënten tijdens en na de periode waarin zij aan NUG leden.

Wat zou de invloed kunnen zijn van stress op het ontstaan van NUG? Moulton et al (1952) wezen erop, dat emotionele veranderingen een direct of indirect effect op de gingiva kunnen hebben. De directe weg houdt duidelijke gewoonten in, al dan niet bewust, zoals slechte mondhygiëne, slechte voedingsgewoonten en traumatiserende gewoonten zoals het doorlopend bijten op voorwerpen en bruxisme. De indirecte weg kan de weerstand van de parodontale weefsels tegen infectieziekten veranderen d.m.v. het autonome zenuwstelsel en het endocriene systeem, waardoor er veranderingen kunnen optreden in de circulerende antilichamen, gingivale doorbloeding en de kwaliteit en kwantiteit van het speeksel. De directe weg kan gerangschikt worden onder de lokale factoren en de bovengenoemden lijken van weinig belang in de etiologie van NUG. Een uitgebreid overzicht van de werkingsmechanismen langs de indirecte weg wordt gegeven door Goldhaber en Giddon (1964). Van belang zouden kunnen zijn:

- 1 Beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel, waardoor er veranderingen optreden in de digitale en gingivale capillaire reacties.
  - 2 De productie van corticosteroiden. In emotionele stresssituaties worden er bij gezonde mensen meer corticosteroiden afgescheiden. Zoals eerder vermeld (Maupin en Bell 1975) is dit ook het geval tijdens de acute fase van een NUG. Corticosteroiden interfereren o.a. met het normaal functioneren van het reticulo-endotheliale systeem. De onderdrukking van de ontsteking met corticosteroiden geeft de bacteriën de gelegenheid zich te vermeerderen doordat er
- a. lage concentraties fagocyten en humorale afweercomponenten

zijn;

b. een verlaagde antilichaamproduktie is;

c. een verminderde opnamecapaciteit van de macrofagen is.

3 Lokale neurovasculaire reacties. Emotionele stress stimuleert de afscheiding van adrenaline uit de bijnieren en het vrijkomen van noradrenaline van de sympatische zenuweinden in het vaatbed. Adrenaline werkt voornamelijk door cutane vasoconstrictie, noradrenaline werkt overal als zodanig. Een verminderde circulatie in de gingiva tengevolge van het toedienen van adrenaline is aangetoond door Forslund (1960). In stresssituaties, waarbij het vrijkomen van adrenaline en noradrenaline gestimuleerd wordt, kan er een vermindering van gingivadoorbloeding plaats vinden. Deze vaatreactie wordt bovendien in stand gehouden door de veranderde reactie van het autonome zenuwstelsel en de vrijkomende corticosteroïden. Tenslotte is het mogelijk, dat endotoxinen van gram negatieve bacteriën, mits in kleine hoeveelheden aanwezig, het vasoconstrictor effect van adrenaline versterken. Door Ranney en Montgomery (1973) is aangetoond, dat bacteriële endotoxinen waarschijnlijk ook intact epitheel kunnen binnendringen en vasculaire veranderingen teweeg kunnen brengen.

4 De compositie van speeksel kan onder invloed van psychologische factoren veranderen. Veranderingen in het speeksel lysosome en andere bactericide of bacteriostatische factoren, die in het speeksel aanwezig zijn, zouden betekenis kunnen hebben voor de verhouding tussen gast en gastheer.

#### 8.3.2.6 Roken.

De relatie tussen roken en chronische marginale gingivitis is niet aangetoond (Ludwick en Massler 1952, Bastiaan 1979), die tussen roken en NUG daarentegen wel. In onderzoeken bij de marine en in het leger kon Pindborg (1949, 1951) aantonen, dat er een duidelijke correlatie bestond tussen roken en NUG. Het was ook zijn overtuiging, dat roken een etiologische factor voor het ontstaan van een wat hij noemde ulceromembraneuze gingivitis was. Een zelfde resultaat vonden Goldhaber en Giddon (1964). Grotere aantallen en zwaardere rokers werden ook gevonden door Sillevs Smitt (1965), Stephen et al (1966), Shields (1977) en Pöllman en Dietrich (1979). Er worden 2 redenen aangehaald, waarom er een correlatie zou zijn met of invloed zou zijn op het ontstaan van

NUG.

1 Zoals eerder vermeld, is stress nauw gerelateerd aan NUG. Het is aannemelijk, dat mensen in stresssituaties meer roken dan mensen die niet in deze situatie verkeren.

2 Farmacologische effecten van nicotine zijn waarneembaar in de perifere circulatie (Burn 1960). Nicotine activeert het vrijkomen van noradrenaline in of vlakbij de vaatwanden en bevordert de afscheiding van adrenaline vanuit de bijnieren. Door de verminderde bloedcirculatie kan het perifere weefsel gemakkelijker geïnvadeerd worden door bacteriën en ontstoken raken (Kardach 1974). In paragraaf 8.4 zal nader op het effect hiervan worden ingegaan. Theoretisch zou roken ook op immunologische afweermechanismen invloed kunnen hebben (Bastiaan, 1979).

#### 8.3.2.7 Seizoeninvloeden.

Veel onderzoekers hebben gekeken naar een eventuele invloed van het seizoen. De resultaten die betrekking hebben op de westerse samenleving geven weinig houvast. King (1943) geeft de herfst en winter aan, Miller en Greenhut (1944) oktober, Pindborg (1951) augustus-oktober Peddler en Radden (1957) november-februari, Škach et al (1970) geven 3 pieken: september-oktober, december-januari en juni, en Pollman en Dietrich (1979) noemen de winter. Een aantal auteurs kon geen enkele correlatie vinden tussen het jaargetijde en het ontstaan van NUG (Stammers 1944, Wilkie 1945, Dean en Singleton 1945 en Barnes et al 1973).

Zoals uit tabel I-6 te lezen is, lijkt er een tendens te zijn naar een meer voorkomen in de herfst en winter. Van doorslaggevende betekenis is het seizoen zeker niet.

#### 8.3.2.8 Vakantie.

Zowel Carter en Ball (1953), Barnes et al (1973) en Giddon et al (1963) rapporteerden, dat er na een vakantieperiode zich meer soldaten en studenten met NUG meldden. In hoeverre dit iets te maken heeft met andere leefomstandigheden of met stress, is niet duidelijk.

#### 8.3.2.9 Venerische ziekten.

In een analyse van 15 NUG-gevallen sluiten Wirthlin en Devine (1978) de mogelijkheid van overdracht van bacteriën bij vene-

Tabel I-6. Optreden van NUG in de loop van het jaar.



rische ziekten ten gevolge van orogenitaal contact niet uit.

#### 8.3.2.10 Virusinfectie.

Onderzoek naar de rol van een virusinfectie voorafgaande aan het optreden van NUG leverde Carter en Ball (1953) geen resultaat. Bij geen van de 109 onderzochte gevallen waren er aanwijzingen in die richting. Dit was wel het geval bij Noma-patiënten, zoals beschreven door Emslie (1963), Enwonwu (1972) en Jiménez en Baer (1975).

#### 8.4 Plaatselijke karakter van NUG.

NUG begint veelal in een beperkt gebied, meestal interdentaal bij enkele elementen bij voorkeur in het front. Wat is de reden dat NUG altijd op bepaalde plaatsen, vooral interdentaal, ontstaat? MacPhee en Cowley (1975) maken een onderscheid tussen twee soorten ulceraties: de interdentale en de laterale ulceratie. De laatste is veel minder voorkomend. Zij zijn van mening, dat de bloedvoorziening hierbij een belangrijke rol speelt. Deze gebieden worden op verschillende wijzen verzorgd: de supraparietale vaten voorzien de aangenechte gingiva, de laterale marginale gingiva en de laterale delen van de interdentale papillen; het gebied boven het interdentale septum wordt verzorgd door vaten uit het interdentale septum en het ligamentum parodontale (Kindlova 1967). Door Carranza et al (1966) is aangetoond dat er bij de rat, muis, hamster, marmot, kat en hond supracrestaal minder bloedvoorziening is dan net onder het sulculaire epitheel. Dezelfde waarnemingen, minder vascularisatie boven het interdentale septum, werden bij honden ook gedaan door Lodter et al (1974). Bovendien vonden zij, dat niet alleen het aantal capillairen onder het epitheel van de col minder was, maar de aanwezige bloedvaten waren ook dunner.

Het boven deze capillaire systemen liggende epitheliale weefsel is voor zuurstof en voedingsstoffen geheel afhankelijk van diffusie vanuit het bindweefsel. Wordt nu een van deze capillaire systemen geheel of gedeeltelijk afgesloten, zoals kan gebeuren in periodes van stress en door roken, dan kan dit verlies van vitaliteit en continuïteit betekenen van een van de meest kwetsbare gebieden van het gingivale epitheel. Invasie van bacteriën kan hierna makkelijk plaats vinden. De zone necrotisch

epitheel biedt een goed medium voor de snelle groei van commensale anaerobe organismen. Door dit mechanisme is er een aannemelijke verklaring te geven voor zowel de rol van bacteriën, stress en roken.

Volgens Kardachi en Clark (1974) kan met dit systeem ook een verklaring gegeven worden over het voorkomen van NUG bij een bepaalde leeftijdsgroep. Jongere mensen hebben wellicht nog geen goed gestabiliseerde anatomische verhoudingen en de papillen en de col zijn minder uitgerijpt en daardoor meer kwetsbaar. De afwezigheid bij oudere mensen kan mogelijk verklaard worden door veranderingen van het gingivale sympathische zenuwstelsel met het toenemen van de leeftijd. Deze veranderingen bestaan uit een vermindering in activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Verder vermindert in de loop der jaren de hoeveelheid noradrenaline in de gingivale sympathische zenuwen en het aantal sympathische zenuwen zelf neemt af.

#### 8.5 Samenvatting.

Na dit overzicht van mogelijke etiologische factoren blijven met onze huidige kennis alleen over:

- a. bacteriën, of een specifieke combinatie van bacteriën, waarbij de spirocheten en fusiforme bacteriën waarschijnlijk een belangrijke rol spelen.
- b. algemene weerstandsverlaging.
- c. verlaging van de lokale weerstand door beïnvloeding van de capillairen, tengevolge waarvan er minder doorbloeding optreedt. Deze beïnvloeding kan plaats vinden door stress, roken en mogelijk door endotoxinen van gram negatieve bacteriën.

#### 9 Therapie.

Het antwoord op de vraag in hoeverre men succes heeft met een bepaalde behandeling, is afhankelijk van de criteria die men hanteert en de nauwkeurigheid waarmee deze criteria gebruikt worden. In het verleden zijn veel beoordelingen gedaan aan de hand van klinische impressies en op grond van het oordeel van de patiënt. In de praktijk zal dit over het algemeen goed voldoen. Tot nu toe zijn er nog geen algemeen geaccepteerde scoringsmethoden ontwikkeld om de aard en de uitgebreidheid van NUG vast te leggen

in een cijfer.

### 9.1 Algemene principes van de behandeling van NUG.

Wil men een afwijking met succes behandelen, dan zal de behandeling meer causaal dan symptomatisch moeten zijn. Men zal daarom zoveel mogelijk de etiologische factoren moeten elimineren en deze voor de toekomst zien te voorkomen. De behandeling moet dan ook gebaseerd zijn op:

- 1 de bestrijding van bacteriën in de plaque.
- 2 een verhoging van de algemene weerstand.
- 3 het bestrijden van factoren, die invloed hebben op het gingivale capillaire systeem:
  - a. stress;
  - b. roken;
  - c. gram negatieve bacteriën.

Het zal duidelijk zijn, dat de tandarts niet op al deze gebieden even effectief kan werken. De plaquebestrijding is het best gewaarborgd in de handen van de tandarts of mondhygiënist, mits dit zorgvuldig gebeurt. De patiënt zal de mondhygiënische instructies nauwgezet moeten uitvoeren. Voor een vernoging van de algemene weerstand zal de tandarts over het algemeen slechts adviezen kunnen geven op het gebied van voeding en rust, of de patiënten verwijzen naar de meest geschikte instantie. Over de factor stress in de therapie schrijft Schluger (1977) het volgende: "In the examination of patients suffering from acute necrotising ulcerative gingivitis, the history may encourage the examiner to investigate the psychogenic factor with too great a specificity. It should be kept in mind, that all the therapist may do with profit is to establish, that such a factor exists. It adds nothing to his understanding of the case to press for details which, if revealed, would disturb the patient and serve to alienate him from the therapist. The periodontist is not a psychiatrist. A number of painful episodes have occurred when the rules of caution and reserve have been violated."

Het is makkelijk voor een tandarts, vooral voor een die zelf niet rookt, om tegen een patiënt te zeggen, dat hij niet roken moet laten. In veel gevallen zal dit de patiënt niet lukken. Het advies om te matigen zal dan ook dikwijls meer succes hebben dan een absoluut verbod.

De bestrijding van de gram negatieve bacteriën valt samen met de bestrijding van de gehele plaque. De therapie door de tandarts in te stellen zal zich richten op de plaquebestrijding. De therapieën zijn in te delen in:

- medicamenteuze therapie;
- mechanische therapie;
- bestralingstherapie;
- in een latere fase kan eventueel nog een chirurgische therapie worden toegepast.

## 9.2 Medicamenteuze therapie.

In de loop der jaren zijn enorme aantallen medicamenten gebruikt om de acute symptomen van NUG te bestrijden, zowel lokaal geapplianceerde als parenteraal toegediende. Carranza (1979) geeft een indeling in verschillende groepen:

### 9.2.1 Stoffen waarbij zuurstof vrijkomt.

Het idee hierachter is, dat de anaerobe flora hiermee bestreden kan worden. De meest bekende medicamenten zijn het waterstofperoxide en het natriumperoxyboraat. Dit laatste kreeg nogal aandacht door een onderzoek van Wade et al (1961). Enkele jaren later rapporteerden Wade en Mirza (1964), dat een 3% waterstofperoxide oplossing een even sterk effect had als het natriumperoxyboraat, namelijk verlichting van de acute klachten.

### 9.2.2 Stoffen die desinfecterend werken.

Kwikderivaten, zoals metaphen-tinctuur, kwik-cyanide en kwik-chloride.

Spirochetiden. Voor de komst van de antibiotica werden onder anderen arseenpreparaten gebruikt zoals Salvarsan en Arsphenamine.

Aniline kleurstoffen, zoals acriflavine en briljantgroen (Stammers 1944), gentiaanviolet en methyleenblauw.

Wondverband. In het verleden werd ook gebruik gemaakt van zinkoxyde eugenolpasta om er de ulceraties 48 uur mee te bedekken. Deze methode wordt niet meer toegepast.

Chloorhexidine. Chloorhexidine is zeer effectief gebleken in de bestrijding van chronische gingivitis en het voorkomen van plaque (Löe en Schiott 1970). Het heeft amper aandacht gekregen



als medicament in de behandeling van NUG. Plagmann et al (1978) suggereren chloorhexidinegel of wondverband met chloorhexidine-poeder te gebruiken. In een vergelijkend onderzoek tussen polyvidone iodine en chloorhexidine vonden Addy en Llewelyn (1978) dat geen van beide stoffen de acute symptomen van NUG verhielpen. Zij veronderstelden, dat het chloorhexidine niet in staat is om door het pseudomembraan te dringen.

#### 9.2.3 Caustische middelen.

Fenol, zilvernitraat en zinkchloride werden regelmatig gebruikt. Het meest gebruikte etsmiddel was het croomzuur, in 1870 geïntroduceerd (Hirschfeld et al 1940) en bijna 100 jaar lang in gebruik geweest. Deze middelen bestrijden weliswaar de pijnlijke symptomen door de zenuweinden in de gingiva te vernietigen, maar zij vernietigen tegelijkertijd de jonge cellen, nodig voor herstel, en vertragen de genezing. Herhaaldelijk gebruik leidt tot verlies van gingivaal weefsel en aantasting van worteloppervlakken.

#### 9.2.4 Vitaminen.

Naast de lokale applicatie van medicamenten werden in de tijd, dat vitaminegebrek als een belangrijke etiologische factor werd gezien, hoge doseringen vitaminenpreparaten toegediend, zowel A als C en delen uit de B-groep, zoals nicotinezuur.

#### 9.2.5 Antibiotica.

In de oorlog '40-'45 werden antibiotica veelvuldig toegepast. MacGregor en Long (1944) waren de eersten die penicilline zuigtabletten met succes toepasten bij de behandeling van NUG-patiënten. Allereerst stond de penicilline in allerlei vormen in de belangstelling. Later kwamen daar bacitracine (Kozol en Shuster 1952), tetracycline (Shpuntoff en Shpuntoff 1954) aureomycine (Hillman 1956, Grupe en Wilder 1956) en vancomycine (Mitchell en Baker 1968, Collins 1970) bij. De meeste aandacht kreeg de penicilline, toegediend in kauwgom of zuigtabletten (Schaffer 1954, Hillman 1956, Emslie 1962, 1967) en als tablet of capsule (Duckworth et al 1966, Stephen et al 1966).

In de 70-er jaren is net stil geworden rond de antibioticatherapie voor NUG. Alle onderzoekers wijzen erop, dat een antibio-

ticum slechts een hulpmiddel kan zijn om de eerste acute symptomen te bestrijden, adequate lokale mechanische therapie blijft noodzakelijk. Een van de onderzoekers (Schaffer 1954) meldde al dat er even goede resultaten te bereiken waren zonder antibiotica. Holroyd (1971) schrijft, dat antibiotica niet routinematig bij de behandeling van NUG gebruikt moet worden. Vele anderen zijn dezelfde mening toegedaan (o.a. Stephen et al 1966).

Wanneer antibiotica toch geïndiceerd zijn is het spiramycine (Rovamycine<sup>(R)</sup>) een goed preparaat (Harvey 1961, Menzel 1968, Miglani et al 1975<sup>a</sup>, 1975<sup>b</sup>, Mills et al 1979). Yankell et al (1971) en Leung et al (1972) vonden dat bij ratten na zowel een eenmalige toepassing als herhaalde doses het antibioticum langer in het speeksel en de gingivale weefsels aanwezig was dan in het serum. De Vries en Francis (1975) veronderstellen, dat de goede werking door de hoge concentraties en langdurige aanwezigheid van het medicament in het gingivale weefsel en het speeksel verklaard kan worden.

#### 9.2.6 Nitroimidazolverbindingen.

Cosar en Julou (1959) beschreven als eersten een nieuw geneesmiddel tegen trichomonale vaginitis. Dit geneesmiddel, werkzaam tegen anaerobe bacteriën was metronidazol (1-B-hydroxyethyl -2-methyl -5-nitroimidazol). Het was Shinn (1962) die door een mededeling van een patiënt erop attent gemaakt werd, dat naast naar klachten, waarvoor het preparaat gegeven was, ook de ontstekingen in de mond verdwenen waren. In een enkele jaren later gepubliceerd onderzoek (Shinn et al 1965) kon hij deze eerste gegevens bevestigen. Vooral in Engeland kreeg het metronidazol veel aandacht. Duckworth et al (1966), Fletcher en Plant (1966), Glenwright en Sidway (1966) en Stephen et al (1966) behaalden allen zeer goede resultaten, zonder nadelige bijwerkingen te constateren. Emslie (1967) gaf het in de vorm van kauwgom en vond het even effectief als de al eerder door hem geteste penicillinekauwgom. Lozdan et al (1971) toonden aan, dat het met metronidazol verwante nitrimidazine even effectief was. De Canadese onderzoekers Proctor en Baker (1971) konden in hun onderzoek de positieve Engelse resultaten bevestigen. In combinatie met penicilline schijnt het betere resultaten te geven dan ieder van deze stoffen afzonderlijk (Chiranjeevi 1975).

Metronidazol lijkt een veilig en effectief hulpmiddel om in ernstige gevallen de eerste symptomen van NUG te bestrijden (Roe 1977, Altman 1980).

#### 9.2.7 Samenvatting.

Van de vele medicamenten, die in gebruik waren en zijn, blijven er slechts weinigen als effectief middel over: een eventueel nog verdunde 3% oplossing van waterstofperoxide als spoelmiddel of het gebruik van antibiotica of metronidazol in streng geselecteerde gevallen. Onder geen enkele voorwaarde kan bij de bestrijding van de afwijking de mechanische behandeling achterwege blijven.

#### 9.3 Lokale mechanische therapie.

Midden in de periode, waarin een medicament bijna de enige oplossing leek te zijn om de NUG te bestrijden, kwam Beust (1930) met het voor die tijd revolutionaire idee om, naast het gebruik van medicamenten, de aandoening direct te behandelen door middel van een grondige reiniging van het geïnfecteerde gebied en de pockets. Ook Cobe en Grace (1931) namen het standpunt in dat een grondige reiniging een eerste vereiste was. Het was echter de vaststaande overtuiging van velen in die tijd, dat instrumentatie van de geïnfecteerde gedeelten van de gingiva niet alleen kon leiden tot het verspreiden van de infectie naar nog niet aangetaste delen, maar ook aanleiding kon zijn tot het ontstaan van Vincent's angina (Schluger 1977). Deze opvatting komt duidelijk tot uiting in het door Stammers (1944) geciteerde "Memorandum for medical officers on Acute Ulcerative Gingivitis and Stomatitis", verspreid in het Britse leger tijdens de oorlogsjaren: "In no circumstances should scaling or extraction of teeth be performed until the acute stage of the infection is well under control." Hijzelf kwam daarentegen tot de volgende conclusie: "This initial cleansing proved so beneficial that I am convinced it is the essential basis for succesful treatment whatever therapy the operator may prefer." Cocker en Bigger (1945) en Wihr (1946) vergeleken twee groepen patiënten, die elk een zorgvuldige lokale behandeling kregen en waarvan er een groep nog additioneel voor die tijd gangbare medicamenten kreeg. Zij konden geen verschillen in resultaat zien en constateerden dat de loka-

le mechanische behandeling voldoende was. Dean en Singleton (1945) vonden dat de "Scroggie-Miller" methode, genoemde naar twee legertandartsen, die deze methode ontwikkeld hadden, beter resultaat gaf dan alle andere medicamenteuze behandelingen. Deze methode bestond uit het zo snel en grondig mogelijk scalen en het opvoeren van de mondhygiëne. Het nuttig effect van het lichte medicament, dat zij daarbij gebruikten, een mensel van cristaviolet en briljantgroen, was volgens hen eerder een gevolg van grondig borstelen om de kleur weg te krijgen, dan de werking van het medicament zelf. Ook Schluger (1949), Shaffer (1954), Oliver en Fletcher (1959), Manson en Rand (1961), Goldberg (1966), Prichard (1979), Ramfjord en Ash (1979) en vele anderen stellen een grondige mechanische reiniging en een optimale mondhygiëne duidelijk op de eerste plaats.

Een goede reining kan gedaan worden met hand- en roterend instrumentarium of door ultrasone instrumentatie. Er bestaat soms wat twijfel over de therapie van NUG met deze laatste behandelingsvorm. Fitch et al (1963) behandelden 100 patiënten in de loop van twee jaar met ultrasone reiniging en rapporteerden dat het een zeer effectieve manier was om NUG te behandelen. Zamet (1966) kwam tot de conclusie, dat ultrasone instrumenten van grote waarde zijn, omdat de patiënt minder pijn en ongemak heeft. Verder kan de hele mond betrekkelijk snel behandeld worden en de genezing verloopt vlot. Ultrasone instrumentatie is bijzonder effectief bij de verwijdering van tandsteen, bacterie-ophopingen en necrotisch weefsel (Ewen en Glickstein 1968). Haggerty (1969) benadrukte de minder pijnlijke ervaring voor de patiënt en het gemak waarmee alle soorten aanslag verwijderd kunnen worden. Rajasekher (1970) vond, dat metronidazol gecombineerd met het gebruik van een ultrasoon instrument een veel beter effect had dan het gebruik van metronidazol alleen. In een onderzoek naar een eventuele bacteriëmie na de lokale ultrasone behandeling van NUG vonden Dollard et al (1974) geen verschil in genezing tussen deze groep en de groep die naast de lokale therapie nog antibiotica kreeg. Het antibioticum, cleocine, had geen additioneel effect op het genezingsproces veroorzaakt door de ultrasone reiniging alleen. Ook Grant et al (1979) zijn voorstanders van directe behandeling met een ultrasoon instrument evenals Forrest (1967).

### 9.3.1 Samenvatting.

Bij de behandeling van NUG staat de mechanische reiniging en een optimale mondhygiëne op de eerste plaats. Deze reiniging kan met het handinstrumentarium of met ultrasone reinigungsapparatuur gebeuren. Welk van de twee het best gebruikt kan worden, zal meestal afnngen van de persoonlijke voorkeur van de therapeut.

### 9.4 Bestralingstherapie.

Een weinig bekende methode is de intraorale bestraling met ultraviolet licht. Genz (1975) zegt er goede resultaten mee te krijgen. Deze uitspraak wordt niet ondersteund met onderzoeksresultaten.

### 9.5 Het voorkomen en behandelen van recidieven.

Recidieven komen veelvuldig voor. Percentages van 25 en nog er (Sillevis Smitt 1960, 1965, Manson en Rand 1961) zijn gerapporteerd.

#### 9.5.1 Mechanische therapie.

Een regelmatige controle, zorgvuldige scaling en rootplaning ook na het verdwijnen van de acute symptomen lijken eerste vereisten om recidieven zo veel mogelijk te voorkomen. Daarnaast zal de patiënt optimale zorg moeten besteden aan de mondhygiëne. Ondanks deze maatregelen kunnen er toch nog recidieven optreden. Het is aannemelijk, dat de factoren, zowel de lokale als de algemene, die bij de etiologie van de eerste acute verschijnselen van belang zijn ook in deze gevallen een rol spelen.

Manson en Rand (1961) onderzochten lokale factoren, die naar hun mening gecorreleerd waren met de recidieven. In 82% van de recidieven leek hun een abnormale gingivale contour de oorzaak, in 39% voedselinpersing. Daarnaast werden een groot aantal factoren genoemd, die op enigerlei wijze aanleiding gaven tot plaqueretentie. Het behandelen en voorkomen van recidieven zal dan ook in eerste instantie gericht moeten zijn op het creëren van een gingivale contour waarbij reiniging goed mogelijk is en het optimaliseren van de mondhygiëne.

In een aantal gevallen treedt er na de behandeling van de acute fase regeneratie van de interdentale papil op. Sillevis Smitt

(1960, 1965) vond bij 66% van een groep van 41 patiënten een volledige en bij 24% een partiële regeneratie van de papil. Macroscopisch gezien heeft een dergelijke papil 3 eigenschappen:

- 1 De papil ligt los in de interdentale ruimte.
- 2 De overgang van het weefsel, dat niet verwoest is geweest, naar de geregenereerde papil is meestal gekenmerkt door een groefje.
- 3 Het epitheel van de geregenereerde papil is sterker gekorrelt dan het epitheel van de daaraan grenzende gekeratiniseerde gingiva.

Microscopisch vertoonden deze papillen geen typische kenmerken, waardoor zij zich onderscheidden van de normale gingivapapil.

#### 9.5.2 Chirurgische therapie.

Wanneer er geen aanwijzingen zijn, dat contournerstel plaats vindt, is de chirurgische therapie te overwegen. Rateitscnak en Eberle (1962) geven twee chirurgische oplossingen voor het elimineren van de interdentale krater. Wanneer het defect zich beperkt tot de gingiva, zal een gingivoplastie voldoende zijn. Is daarentegen door herhaaldelijke aanvallen ook het onderliggende interdentale botseptum gedeeltelijk verdwenen, dan zal een gingivo-osteoplastie gedaan moeten worden. Ook daarna zal nog een frequente controle en behandeling moeten plaats vinden.

#### 10 Samenvatting.

In dit hoofdstuk is een beeld gegeven van een niet frequent voorkomende, maar destructieve gingivaafwijking, de Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis (NUG). Achtereenvolgens werd behandeld het klinische en histologische beeld en de epidemiologie. Bij de etiologie werd een onderscheid gemaakt tussen enerzijds bacteriën en anderzijds mogelijke predisponerende factoren, zowel lokale als algemene, die waarschijnlijk een rol spelen bij het ontstaan van NUG. De behandelingsmethoden van de acute fase en de recidieven en de preventieve maatregelen vormen het laatste deel.

## 1 Inleiding.

"Man, among all the animals, is probably the only one in which periodontal disease is common", schreef Collings (1957) ruim 20 jaar geleden. Intussen is ons meer bekend geworden over het voorkomen van parodontale afwijkingen bij dieren. Navia (1977) geeft naast de veel onderzochte hond een opsomming van andere dieren, waarbij parodontale afwijkingen geconstateerd zijn of die voor onderzoek gebruikt zijn. Proefdieren kunnen in de volgende groepen ingedeeld worden:

## 1.1 Apen.

Arnold en Baram (1973) vonden gingivitis bij jonge chimpansees en parodontitis bij ouderen. Een onderzoek aan gorillaschedels leverde, vooral bij oudere dieren, botresorpties, fenestraties en recessies op (Kakehashi et al 1963). Parodontale afwijkingen bij in het wild levende brulapen vertonen veel overeenkomst met die bij de mens, zowel op klinisch, röntgenologisch als histologisch gebied (Hall et al 1967). Bij jonge bavianen troffen Hodosh et al (1971) veelvuldig gingivitisverschijnselen aan, bij oudere zagen Avery en Simpson (1973) ook parodontitisverschijnselen en zij concludeerden, dat de baviaan een goed proefdiermodel voor parodontitis zou kunnen zijn. Fleisch (1974) vond de meerkat een geschikt model voor de bestudering van parodontale veranderingen. Grant et al (1973) bestudeerden de veranderingen in de loop van het leven in het parodontium van de Galagoap en vonden een sterke resorptie en aanmaak van nieuw cement het meest opvallend. Friedman et al (1971) bestudeerden het voorkomen van gingivitis bij de marmoset. Zij vonden een goede correlatie tussen gingivitis en tandsteen. Dit dier werd ook gebruikt in een serie histopathologische studies van het parodontium bij voedingsdeficienties (Dreizen et al 1977). Aan een dergelijk experiment werd ook de slingeraap onderworpen door Goldman (1954). Hij vond dat bij het ontbreken van proteïnen in het voedsel de genezingsprocessen in het parodontium ernstig vertraagd werden. Experimentele parodontitis werd bij de resusaap

opgewekt door zijdeligaturen rond de elementen tegen de marginale gingiva te bevestigen (Kennedy en Polson, 1973). Bashkar en Orban (1955) induceerden bij dit dier een occlusaal trauma door het plaatsen van te hoge restauraties.

#### 1.2 Honden.

Een veel gebruikt proefdier in parodontaal onderzoek is de hond, vooral de beagle (Taylor et al 1964, Rosenberg et al 1966, Saxe et al 1967, Lindhe en Svanberg 1974 en van Dijk 1979). Schroeder et al (1973) beschreven de histologische aspecten van de gezonde gingiva bij de duitse staander. Wallace et al (1933) gebruikten terriërs bij hun inductieëxperimenten van acute parodontale pockets door een mucoperiostale lap te lichten, kaakbot te verwijderen en de lap weer terug te hechten. Bastaards werden ook gebruikt door Gad (1968) bij de bestudering van parodontale afwijkingen en door Hock (1978) in een studie naar gingivitis bij melk- en blijvende elementen, waaruit bleek, dat zowel de plaque-index als de gingivitis-index in de blijvende dentitie groter zijn dan in het melkgebit. Swenson en Muhler (1947) en Berke (1961) gebruikten onbekende rassen bij hun experimenten waarbij zij acute gingivale ontstekingen induceerden (2.3).

#### 1.3 Knaagdieren.

In de groep van knaagdieren zijn hamsters als proefdier ingezet voor het opwekken van parodontale destructie door middel van een zacht dieet (Mitchell, 1954) en om een methode te ontwikkelen voor het meten van parodontaal botverlies (Keyes en Gold 1955). Parodontale destructie bij ratten wordt o.a. beschreven door Garant en Cho (1979), van der Hoeven et al (1975) bestudeerden bij deze dieren het effect van de beënting met microorganismen. Ook de muis wordt als onderzoeksmodel beschreven (Baer en Newton 1959, Shklar en Person 1975) evenals de woestijnrat (Gupta en Shaw 1960, Moskow et al 1968) en de kortoorspitsmuis (Patton et al 1971).

#### 1.4 Roofdieren.

Als diemodel voor parodontaal onderzoek is de fret genoemd (King 1954) en verder wordt melding gemaakt van parodontale destructie bij nertsen, vooral als ze aan het Chediak-Higashi syn-



droom lijden (Lavine et al 1976).

#### 1.5 Katten.

Ishikawa en Glickman (1961) onderzochten het effect van di-phantoïne op de gingiva bij de kat en Thilander en Hugoson (1970) beschreven bij dit dier de epitheliale aanhechting.

#### 1.6 Schapen.

Door Cutress en Ludwig (1969) en Cutress (1976) worden parodontale afwijkingen bij schapen gerapporteerd.

#### 1.7 Dwergvarkens.

Voor studies over de genezing van gingivale wonden gebruikten Wirtlin et al (1980) het dwergvarken.

#### 1.8 Diversen.

Ook bij reptielen (Page 1961, Wallach 1971, Hess en Rudy 1974, Stuhl et al 1976) en de witte walvis (Hartman 1976) zijn gingivale afwijkingen beschreven.

#### 1.9 Aard van de ontsteking bij onderzochte dieren.

In de meeste onderzoeken wordt gesproken over chronische ontstekingsprocessen van de parodontale weefsels. De aandoeningen bij de reptielen worden bestempeld als acuut. Ook in het overzichtsartikel over parodontale afwijkingen bij schapen van de hand van Cutress en Ludwig (1969), wordt gesproken over acute ontstekingen. De ziekte wordt gekenmerkt door ontstekingen en ulceraties die leiden tot gingivale necrose. Vervolgens kunnen de onderliggende structuren worden aangetast met als gevolg necrose van het alveolaire bot, diepe pockets en abcesvorming. De aandoening komt vooral in de winter en in het voorjaar voor. Pogingen om gezonde dieren met plaque van zieke dieren te besmetten zijn mislukt. De etiologie is niet bekend. Het is verre van zeker, dat we hier te maken hebben met dezelfde afwijking als de NUG. Er wordt beschreven, dat het proces tot pocketvorming leidt, hetgeen bij NUG niet het geval is. Voorts vertoont het parodontium van het schaap nogal wat verschillen met dat van de mens: een cementlaag op het glazuur, een diepliggende anatomische kroon-wortelgrens en een wijd onregelmatig parodontaal ligament,

waarin veel epitheelresten voorkomen.

## 2 De beagle als proefdier voor parodontaal onderzoek.

Parodontale afwijkingen komen bij honden veel voor. Ongeveer 75% van alle afwijkingen in de bek zijn aandoeningen van het parodontium (Bell, 1965). Een belangrijke reden, naast bovengenoemde, voor het veelvuldig gebruik van honden en meer in het bijzonder van beagles is de grootte van het dier, die, door de goede bereikbaarheid van de dentitie, het mogelijk maakt chirurgische procedures uit te voeren (Navia 1977) en longitudinale studies te doen. Verder vertonen de histologische kenmerken van de sulculaire weefsels veel overeenkomst met die bij de mens (Hull et al 1974). Bovendien is de beagle een hond met kort naar een eenvoudig karakter, hetgeen de verzorging ten goede komt.

Bartley et al (1970) betwijfelen of dit model wel zo geschikt is voor studies van afwijkingen die bij mensen voorkomen, omdat de fysiologie van het kauwen bij de hond anders is dan bij de mens. Ook Page en Schroeder (1981) wijzen erop dat spontane chronische parodontitis bij de beagle en de mens weliswaar veel dezelfde aspecten vertonen, maar dat er ook duidelijke verschillen zijn zoals o.a. meer vasculaire proliferatie bij de beagle, het niet voorkomen van fibrosis, de grote gevoeligheid van het parodontium rond de eerste molaren voor afbraak en de weerstand tegen afbraak bij de tweede molaren. Het gebied van de furcatie bij twee-wortelige elementen vertoont meer botverlies dan de interdentale ruimten en -misschien het meest belangrijk- pocketvorming is geen typisch kenmerk van parodontitis bij de beagle omdat tegelijk met het meer apicaal komen liggen van het alveolaire bot ook de gingiva zich apicaalwaarts terugtrekt.

### 2.1 Onderzoek van gezond weefsel en van chronische ontstekingsverschijnselen.

Naast beschrijvingen van de normale gingiva (Schroeder et al 1973, Hull et al 1974, Attström et al 1975) vinden we onderzoeken over de ontwikkeling van gingivitis (Lindhe et al 1973, 1975, Hull et al 1974, Schroeder et al 1975, Hamp en Lindberg 1977, Sorensen et al 1980) en van parodontitis, al of niet gecombineerd met chirurgische behandelingen (Rosenberg et al 1966, Saxe et al

1967, Lindhe et al 1973, 1975, van Dijk 1979, Sorensen et al 1980, Page en Schroeder 1981). In bijna alle publicaties over pathologische condities bij de beagle wordt gesproken over chronische ontstekingen van parodontale weefsels op klinisch en histologisch niveau.

## 2.2 Onderzoek van acute ontstekingsverschijnselen.

Slechts in enkele gevallen wordt melding gemaakt van verschijnselen die wijzen op het spontane ontstaan van acute ontstekingen van het parodontium bij de hond. Strasser en Brunk (1971) vonden binnen een kolonie beagles bij een aantal honden, tussen 8 en 19 maanden oud, snel verlopende destructieve ontstekingsprocessen. De eerste verschijnselen bestonden uit een speekseltoename, soms vermengd met bloed, vermindering van voedselopname en foetor ex ore. Bij orale inspectie vonden zij vooral bij de molaren van de onderkaak gebieden met uitgebreide necrose van de gingiva en de processus alveolairs. In een later stadium kwam het tot sequestratie van niet meer door gingiva bedekte delen van de processus en verdikking van de opstijgende tak van de mandibula door botappositie. Het aanraken van deze gebieden was voor de dieren erg pijnlijk. Omdat niet alleen het interdentale septum, maar het hele kaakbot erbij betrokken was noemden zij het een necrotiserende panostitis. Als oorzaak gaven zij aan, dat de afwijking genetisch bepaald was. van Campen et al (1977) rapporteerden eveneens het spontaan optreden bij een groep beagles van acute ontstekingen, die in veel opzichten overeenkomsten vertoonden met NUG bij de mens. Hess en Love (1975) publiceerden de behandeling van destructieve necrotiserende lesies bij een 6 jaar oude hond. Het gebied werd gereinigd en bedekt met een mucoperiostale lap. Kaplan en Jeffcoat (1978) beschreven een geval van NUG bij een twee jaar oude duitse herdershond. Hierbij waren alle typische kenmerken aanwezig: plotseling optreden, ulcererende gingiva met een pseudomembraneus necrotisch beslag, makkelijk bloeden en een foetor ex ore. Na lokale behandeling en een ondersteunende antibioticumtherapie verdwenen de lesies snel en herstelde het weefsel zich weer vokomen. Duidelijke oorzaken waren niet aan te wijzen.

### 2.3 Inductie van acute ontstekingen bij honden.

Wallace et al (1933) dienden 8 kleine terriërs dagelijks 25% van een lethale dosis scillaren B, een glucoside extract van zeeajuin, intraveneus toe. Na 4 of 5 dagen werden ontstekingsverschijnselen zichtbaar en er verschenen verkleuringen op de elementen. Tussen de 7de en de 14de dag waren de elementen donker verkleurd, de gingiva was erg kwetsbaar en bloedde flink en er waren ulceraties op de gingiva, wangslimvlies en tong. Na gemiddeld 14 dagen waren de dieren dood. Bij autopsie konden geen afwijkingen aan interne organen of weefsels gevonden worden. In uitstrijkjes van de ulceraties waren grote hoeveelheden fusiforme bacteriën en spirocheten te zien. De histologische preparaten van gingivaal weefsel toonden een oppervlakkige necrose, waaronder een geïnfiltreerd gebied met grote hoeveelheden polymorfonucleaire leucocyten. In de diepere delen van de ontstekingzone werden grote mononucleaire cellen, verwijde bloedvaten en oedemateus weefsel gezien. De secties bevatten grote aantallen fusiforme bacteriën vooral in de oppervlakkige laag en spirocheten in de diepere delen tot in het geïnfiltreerde weefsel. Swenson en Muhler (1947) herhaalden de experimenten met scillaren B en kwamen wat het klinische en bacteriologische deel betreft tot dezelfde conclusies als Wallace et al (1933). Zij maakten geen melding van histologisch onderzoek.

Berke (1961) vond bij elementen die voor een ander onderzoek gebandeerd waren acute ulcererende lesies. De infectie was gelokaliseerd in het interdentale gebied en toonde een duidelijke necrose, zoals bij de mens gezien wordt. Verder zaten er, omdat de nonden in hun vacht beten, haren tussen de orthodontische banden. Uit het bacteriële onderzoek concludeerde hij, dat het een fusospirochetale infectie was. Verder schrijft hij, dat hij deze ontsteking met succes heeft overgebracht op 10 andere honden. Helaas wordt er niet bij vermeld op welke wijze dat gebeurde. Na 1961 zijn er geen artikelen meer verschenen waarin deze methode met dit succes beschreven wordt.

Taylor et al (1964) vonden gingivale veranderingen bij jonge beagles die behandeld waren met radioactief materiaal. Na 2 tot 3 jaar werden ulcereuze lesies aan de gingiva waargenomen bij dieren die ingespoten waren met radium-226, radium-228 of thorium-228. Uit hun onderzoek concludeerden zij, dat de ulceraties

in alle gevallen vooraf werd gegaan door veranderingen van het onderliggende bot en verminderde functie van het vaatstelsel. Zij beschouwen het dan ook als een ander soort ulcererende lesie dan NUG.

Inductie van acute gingivale ontstekingen met behulp van corticosteroïden en overgeënt debris van beagles die deze afwijking al hadden is beschreven door Wouters et al (1977).

### 3 Samenvatting.

In het voorafgaande is een overzicht gegeven van de diersoorten waarin parodontale afwijkingen zijn waargenomen en van de dieren die voor parodontaal onderzoek gebruikt zijn. De inductie van chronische ontstekingen is goed mogelijk. Over het voorkomen en induceren van acute gingivale afwijkingen is tot nu toe zeer weinig bekend.

## 1 Inleiding.

In een beagle kolonie, behorend bij het onderzoekslaboratorium van een farmaceutische industrie\*, werden regelmatig dieren aangetroffen, die aan min of meer heftige ontstekingen aan de gingiva leden. Het was niet duidelijk waarom deze afwijking ontstond. Door de medewerking van de directie en de dierenverzorgers, was het mogelijk een onderzoek naar het voorkomen van deze afwijking te doen.

Het is nuttig eerst een korte beschrijving te geven van de hondendentitie, voordat op de details van het ziektebeeld wordt ingegaan.

## 2 Anatomische en histologische karakteristieken van de hondendentitie.

De hondendentitie bestaat uit een tijdelijk gebit met incisieven, cuspidaten en molaren en een blijvend gebit met incisieven, cuspidaten, premolaren en molaren. De tandformule voor de melk-elementen is:

$$I \frac{3}{3} C \frac{1}{1} M \frac{3}{3} \times 2 = \frac{14}{14} = 28$$

voor de blijvende elementen:

$$I \frac{3}{3} C \frac{1}{1} P \frac{4}{4} M \frac{2}{3} \times 2 = \frac{20}{22} = 42$$

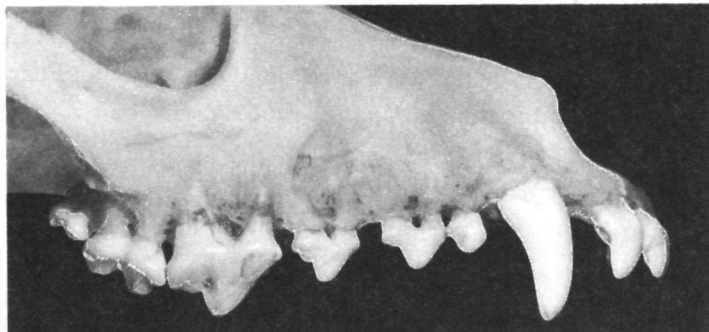
Net als bij de humane dentitie komen de premolaren op de plaats van de melkmolaren, met één uitzondering: de eerste premolaren hebben geen voorgangers en breken voor de eerste tijdelijke molaren door (Kremenak 1967, Shabestari et al 1967, Andersen 1970). In de blijvende dentitie vindt er contact plaats tussen de incisieven en er is een sterke interdigittatie bij de cuspidaten en tussen de maxillaire  $P_4$ ,  $I_1$ ,  $M_2$  en de mandibulaire  $P_4$ ,  $M_1$ ,  $M_2$  en  $M_3$  (fig. III-1 en 2). De overige premolaren hebben bij occlusie geen kontakt. Bij een gezonde gingiva is er in veel gevallen geen gingivale sulcus, maar loopt het verbindingsepitheel door

\* Organon, International B.V.

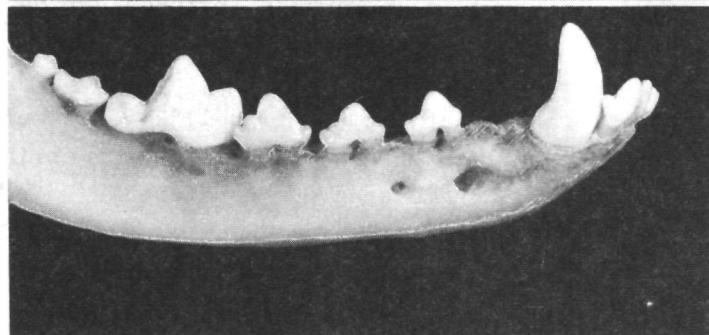
Fig. III-1, (foto 1 en 2). Rechterzijde van de maxilla en de mandibula van een beagle. De eerste premolaar in de onderkaak is afwezig.

Fig. III-2, (foto 3). Rechterzijde van de beagleschedel met de elementen in occlusie.

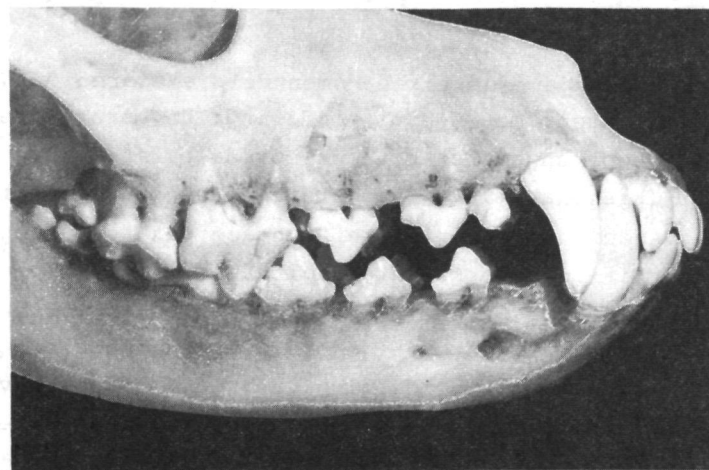
1



2



3



tot het meest coronale deel van de marginale gingiva (Attström et al 1975). Het epitheel en het bindweefsel van de klinisch gezonde gingiva hebben dezelfde histologische kenmerken als bij de mens. Op sommige plaatsen een afwezigheid van ontstekingscellen onder het sulculaire- en verbindingsepitheel, maar in de meeste gevallen toch wat plasmacellen en polymorfonucleaire leucocyten. Het verbindingsepitheel eindigt ter hoogte van de glazuur-cementgrens. De rand van het alveolaire bot volgt de contour van de glazuur-cementgrens op ongeveer 1 mm apicaalwaarts daarvan (Hull et al 1974).

### 3 Levensomstandigheden van de honden.

De honden in de kolonie waren met 4 tot 6 dieren, afhankelijk van de leeftijd, gehuisvest in een binnenkooi van 2 bij 2 meter. De vloeren waren van bitumen en in de kooi hadden de dieren een houten vlonder tot hun beschikking. Door stenen tussenwanden was er geen contact mogelijk met de naastliggende kooien. De kooi had met een hangend klapdeurtje, dat dag en nacht open was, een verbinding met een overdekt buitenverblijf van 2 bij 3 meter. De kooien werden dagelijks met ruim water schoongemaakt en 2x in de week met een oplossing van Halamid<sup>(R)</sup> 0,5%. Na ongeveer 7 weken werden de jonge honden bij de moeder weggehaald en apart gezet. De jonge dieren kregen 2x per dag voedsel en na ongeveer 3½ maand 1x per dag. De hoeveelheid was aangepast aan hun lichaamsgewicht. De voeding bestond uit pellets\* en water was ad libitum beschikbaar uit drinknippels. Alle honden hadden een E.D.P. vaccinatie\*\* gehad en een wormkuur\*\*\*.

### 4 Klinische beschrijving van het ziektebeeld.

De ulcererende aandoeningen, die niet in het front, maar alleen in de laterale delen voorkomen en die op NUG bij mensen lijken variëren van kleine interdentale lesies tot uitgebreide

\* pellets no. 98361, firma Schnouten, Giessen.

\*\* vaccinatie tegen hondenziekte, hepatitis contagiosa canis (HCC) en leptospirosis.

\*\*\* piperazine dihydrochloride.



destructies van de processus alveolaris met contactulcera in het wangslimvlies. De eerste tekenen zijn kleine necrotische lesies op de toppen van de papillen, die makkelijk bloeden bij aanraken. In een volgend stadium treedt er interdentaal kratervorming op met necrotisch beslag op de wond. Dit proces breidt zich uit naar de rest van de marginale gingiva en de vaste gingiva. Tenslotte ziet men recessies, het verdwijnen van de vaste gingiva, uitbreiding tot in de alveolaire mucosa en denudatie van alveolair bot. De bloedingsneiging is erg groot, zowel bij aanraken als spontaan; in vergevorderde gevallen loopt het met bloed vermengde speeksel uit de bek. Deze ontstekingen zijn voor de dieren erg pijnlijk, wat te constateren is bij aanraken en bij het eten. Ze eten minder en als ze het doen worden de brokken zonder kauwen naar binnen gewerkt. Zowel op de ulcererende plekken als op de elementen ligt een bruin-grijze kleverige laag waarin soms voedselresten, bloed en haren te onderscheiden zijn. In al langer bestaande gevallen treedt sequestratie van botstukken van de processus alveolaris op en is een duidelijke mobiliteit van de elementen waar te nemen. Deze botdestructie gaat soms zo ver door, dat er kaakbreuken optreden. Ook is er dikwijls een verdikking van de kaakrand te voelen of te zien ten gevolge van extra botaanmaak langs de onderrand van de mandibula (fig. III-4). Een niet te missen kenmerk van deze ziekteverschijnselen is de zeer doordringende stank.

Voorbeelden van deze ontstekingen zijn te zien in hoofdstuk IV, fig. IV-2, 3, 4 en 5.

Wanneer de elementen spontaan verloren gaan of geëxtraheerd worden, verdwijnen de acute verschijnselen op die plaats.

In een aantal gevallen moesten de dieren noodgedwongen worden afgemaakt. Enkele schedels van deze laatste categorie werden ons door Organon ter beschikking gesteld voor verder onderzoek. Sommigen werden gebruikt voor histologisch onderzoek, anderen werden ontvleesd, zodat de macroscopische botstructuur bestudeerd kon worden.

## 5 Pathomorfologie van het schedelmateriaal.

Om de koppen te ontvlezen werden deze in een  $\frac{1}{2}\%$  KOH-oplossing gelegd, totdat het weefsel gemakkelijk losliet. Na uitspoelen

Fig. III-3 Schedel van 1½ jaar oude beagle met uitgebreide destructies van de processus alveolaris.

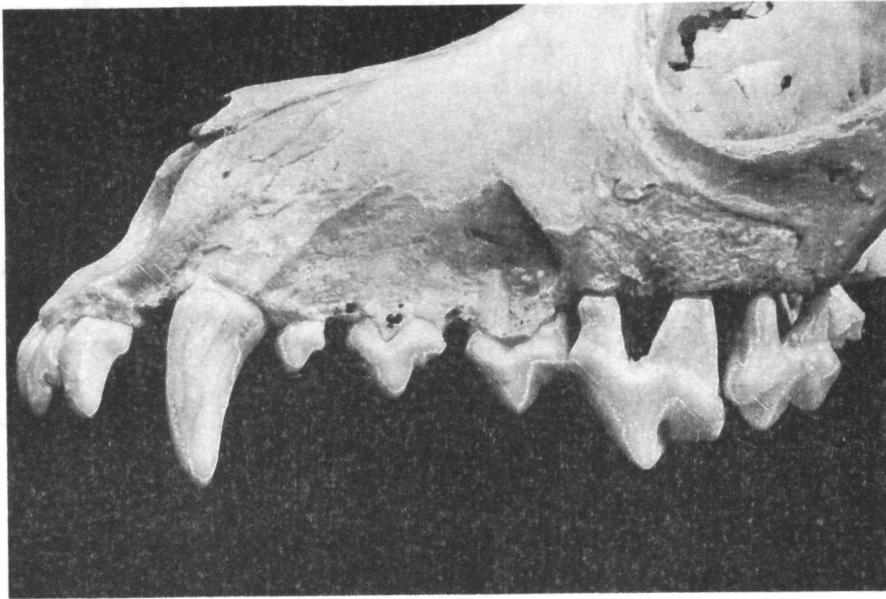
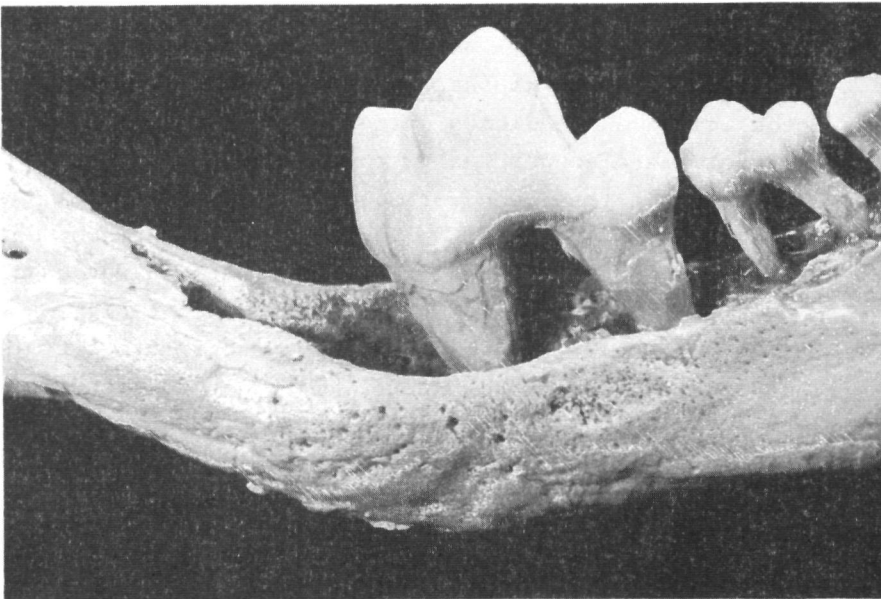


Fig.III-4 Mandibula van hetzelfde dier als in fig. III-3 met botkraters in de molaarstreek.



met water werden de schedels in 96% alcohol gelegd, ontvet in aceton en tenslotte gebleekt in waterstofperoxide. Aan deze schedels konden de volgende veranderingen worden waargenomen: Botresorptie, vooral bij de laatste premolaren en de molaren, zowel in de maxilla als in de mandibula, kratervormige botdefecten en open furcaties. In enkele gevallen waren de elementen verloren en was er weer een glad kaakbot te zien. Op een aantal plaatsen nad extra botvorming plaats gevonden aan de linguale en buccale zijde van het defect en aan de onderkant van de kaak. Dit verschijnsel werd alleen gevonden in de mandibula. Bij één kaak was zoveel bot verdwenen, dat er kaakreuk was opgetreden. Voorbeelden van dergelijke destructies zijn in fig. III-3 en III-4 afgebeeld. Fig. III-3 is de schedel van een 1½ jaar oude mannelijke beagle. De cuspidaat en de incisieven staan tot normale hoogte in gezond uitzienend bot. Distaal van de 1ste en 2de premolaren is een beginnende kratervorming. Vanaf de 3de premolaar bestaat er een uitgebreide botresorptie, waardoor er door-gankelijke furcaties zijn. In fig. III-4 is de mandibula van hetzelfde dier afgebeeld. Hier zijn de 3de en 4de premolaar al uitgestoten. Rondom de 1ste molaar is een diepe botkrater en compenserende botaanmaak heeft rond dit gebied plaats gevonden.

#### 6 Mogelijke etiologische factoren.

In een poging om factoren te ontdekken die aanleiding konden geven tot deze afwijkingen kon niet meer geconstateerd worden dan dat het allemaal jonge dieren betrof, zowel mannelijke als vrouwelijke, de meeste jonger dan twee jaar, en dat er, nadat ze eenmaal door de acute fase heen waren, verbetering optrad en het proces een meer rustig en chronisch karakter kreeg. Er kon voor de afwijking geen genetisch bepaald familiair patroon worden gevonden. Geen van de dieren was ooit betrokken geweest bij een experiment. De beagles leken zeer zeker niet onder stress te leven. De enige reden hiervoor zou kunnen zijn, dat ze zich minder op hun gemak voelden, wanneer het groepspatroon nu en dan doorbroken werd, omdat er een dier afging of bijkwam in een kooi. Een grote hoeveelheid plaque was bij de gezonde dieren niet aanwezig.

De geconstateerde afwijkingen bij de beaglehonden verschillen in veel opzichten van de tot nu toe gerapporteerde ziekteverschijnselen van het parodontium. Elders wordt steeds gesproken over een chronische marginale gingivitis, die langzaam overgaat in een parodontitis. Pas op een leeftijd van 28 maanden vinden Lindhe et al (1973) eerste tekenen van resorptie van de processus alveolaris. Page en Schroeder (1981) spreken van parodontitis bij honden van 5 jaar en ouder. In de hier beschreven afwijkingen zien we een plotseling optreden op jonge leeftijd van een destructieve gingivale afwijking, gekenmerkt door verbreking van het epitheel, interdentale kratervorming, een pseudomembraneus beslag, bloeding, pijn en een foetor ex ore. De afwijking komt alleen voor in betande kaken. Al deze klinische verschijnselen zijn ook kenmerkend voor de Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis (NUG) bij de mens.

Het klinische verschil tussen deze ontstekingen bij de beagle en de mens is de locatie: bij de mens vaker in het front dan in de laterale delen, bij de hond werd het alleen in de premolaar-molaarstreek aangetroffen. De verschillende bouw van de kaken en de plaats van de elementen in die kaken zou een oorzaak voor dat verschil kunnen zijn. Een vergelijking van de histologische beschrijvingen en enkele bacteriële aspecten van beiden zullen in een volgend hoofdstuk ter sprake komen.

Zoals bij de mens niet met zekerheid etiologische factoren kunnen worden aangegeven, zo kan dat bij de beagle evenmin. Eerder is geconstateerd, dat bacteriën een rol spelen bij het NUG-proces, maar dat naar alle waarschijnlijkheid andere factoren een predisponerende functie hebben. Bacteriën zijn in groten getale bij het ontstekingsproces in de beagles betrokken. De predisponerende factoren kunnen bij de mens teruggevoerd worden tot algemene weerstandsverlaging en mogelijke beïnvloeding van het capillaire systeem in de gingiva door roken, stress en endotoxinen van gram negatieve bacteriën uit de plaque. Weerstandsverlaging zou een gevolg kunnen zijn van een ziekte of te weinig voedsel. Er konden bij deze dieren op geen enkele wijze andere ziekten geconstateerd worden en van vermagering was geen sprake. Wanneer men de indruk kreeg, dat een bepaald dier in een kooi

minder snel groeide of niet genoeg te eten kreeg, doordat het veel grote kooigenoten had, werd het overgeplaatst naar een groep meer passend bij zijn eigen afmetingen. Doorlopend werd er op gelet, dat de dieren genoeg kregen en naarmate ze groter werden, werd het aantal per kooi verminderd. Alle dieren vertoonden een levendig gedrag behalve wanneer ze in een vergevorderd stadium van de ziekte beland waren. Weerstandsverlaging als predisponerende factor door ziekte of te weinig voedsel is uitgesloten.

Anatomisch gezien is het mogelijk dat het capillaire systeem zelf de oorzaak is van een mindere doorbloeding van bepaalde delen van de gingiva. In een beschrijving van de vascularisatie van de gingiva toonde Kindlova (1965, 1967) aan, dat er twee capillaire netwerken zijn, een, het element omgevend, gelegen tegen de epitheliale aanhechting, en een grenzend aan het labiale en linguale oppervlak van de gingiva. In een interdentale ruimte komen twee capillaire netwerken van het eerste soort bij elkaar en voorzien het gebied boven het interdentale septum van bloed. Zij veronderstelde dat dit arterio-veneuze anastomosen zijn die buiten de circulatie gehouden kunnen worden. Bovendien vonden Carranza et al (1966) bij verschillende proefdieren, waaronder de hond, dat de bloedvoorziening in het gebied boven het interdentale septum niet erg groot was en dat er weinig anastomosen waren tussen de gingivale bloedvaten en die uit het ligamentum parodontale. Deze bevindingen werden bevestigd door Lodter et al (1974), die stelden dat de capillairen onder het epitheel van de interdentale gingiva dunner zijn en geringer in aantal dan in andere delen van de gingiva. Zij voegden eraan toe dat het interessant zou zijn een correlatie te onderzoeken tussen de relatief geringe vascularisatie van het septum en de kwetsbaarheid van dit gebied. Wanneer bovendien dit zwakke interdentale capillaire systeem door andere dan anatomische factoren beïnvloed zou kunnen worden is de kans op ontstekingsverschijnselen juist in dit gebied nog groter. De factoren die dat mogelijk bij de mens kunnen doen zijn roken, stress en endotoxinen van gram negatieve bacteriën. In de plaque is een overvloed aan bacteriën, zodat beïnvloeding langs die weg goed mogelijk is. De invloed van roken kan rustig uitgesloten worden. Gevolgen van stress zijn bij dieren wel waarneembaar.

Chertok en Fontaine (1963) gaven een opsomming van psychosoma-

tische afwijkingen bij dieren; de orale weefsels worden in dit artikel niet genoemd. Fedi (1958) vond lichte veranderingen van het ligamentum parodontale bij de hamster onder stress. Stahl (1961) vond dat de genezing van gingivale wonden bij ratten onder stress slechter verliep dan bij normale ratten. Manhold et al (1971) gaven meer steun aan hun eerder gepubliceerde hypothese dat langdurige of heftige stress aanleiding zou kunnen zijn tot verminderde bloedvoorziening en daardoor verminderde toevoer van zuurstof en voedingsstoffen naar de parodontale weefsels. Bij ratten, die 6 weken met te veel in een kooi zaten (sociale stress) werd een verminderd zuurstofgebruik van de orale weefsels geconstateerd. Gezien de levensomstandigheden was er geen aanleiding om te veronderstellen, dat de honden met de beschreven gingivale afwijkingen onder stress leefden.

Ook al kon bij deze groep honden geen genetisch bepaald ziektepatroon ontdekt worden, zoals bij het onderzoek van Strasser en Brunk (1971), dan toch moet een genetisch bepaalde factor niet uitgesloten worden.

De voorlopige conclusie is, dat er aan de hand van de klinische verschijnselen gesproken kan worden van een acute gingivale ontsteking die grote overeenkomst vertoont met NUG bij de mens.

## 8 Samenvatting.

Een beschrijving is gegeven van een ongewone gingivale afwijking bij beagles die klinisch veel overeenkomst vertoont met NUG bij de mens. Mogelijke etiologische factoren zijn besproken.

## 9 Vraagstellingen voor verder onderzoek.

Deze ongewone ontstekingsvorm van de parodontale weefsels bij beagles is juist daarom zo interessant, omdat de beagle al veel gebruikt is voor parodontologisch onderzoek. Een verdere bestudering van de klinische, bacteriologische en histologische aspecten van dit ziektebeeld is daarom een noodzakelijke voorwaarde voor de bestudering van experimentele NUG bij beagles. Er werd daarom besloten:

-met een scoringssysteem de morfologische veranderingen vast te

leggen en met dit scoringssysteem een transversaal onderzoek te doen voor verdere inventarisatie van het verschijnsel (hoofdstuk IV);

-in een longitudinaal onderzoek het verloop van de ziekte in de tijd vast te stellen (hoofdstuk V);

-in een bacteriologische studie naar mogelijke pathogene micro-organismen te zoeken (hoofdstuk VII);

-en in een histologisch onderzoek mogelijke overeenkomsten vast te stellen met NUG bij de mens (hoofdstuk VIII).

Met de resultaten van deze onderzoeken zou met meer zekerheid over NUG bij beagles gesproken kunnen worden.

Als de beagle als proefdier voor NUG gebruikt zou worden, zou het mogelijk moeten zijn deze afwijking te induceren. Er werd daarom tot een dergelijk onderzoek besloten (hoofdstuk VI).

## HOOFDSTUK IV.

### TRANSVERSAAL ONDERZOEK VAN ACUTE PARODONTALE ONTSTEEKINGEN BIJ BEAGLES - EEN PILOTSTUDIE.

#### 1 Inleiding.

In het vorige hoofdstuk is een beschrijving gegeven van een onder honden ongewone gingivale afwijking bij beagles. Deze afwijking, die, voor zover kon worden nagegaan, slechts twee maal eerder is gerapporteerd (Strasser & Brunk 1971, Kaplan en Jeffcoat 1978) vertoont klinisch zeer veel overeenkomsten met NUG bij de mens. In de verdere uiteenzetting zal deze afwijking bij beagles dan ook NUG genoemd worden.

Om een nadere omschrijving van de klinische aspecten van het ziektebeeld te kunnen geven was het noodzakelijk een scorings-systeem te ontwikkelen. Met dit systeem kon een transversaal onderzoek gedaan worden om een meer gedetailleerde inventarisatie van het verschijnsel te krijgen (hoofdstuk III.9).

#### 2 Materiaal en methoden.

##### 2.1 De honden.

Een eerste oriënterend onderzoek kon gedaan worden bij een groep jonge beagles uit een industrieel farmaceutisch laboratorium\*. Deze honden waren nog niet bij enig experiment betrokken geweest. Vervolgens zou in een kleinere geselecteerde groep naar meer details gekeken worden.

##### 2.1.1 Honden voor globale metingen.

De eerste groep bestond uit 59 honden tussen 2 en 18 maanden oud. Zij waren verdeeld over 15 hokken met een maximum van 6 honden per hok. Deze groep werd bekeken op het voorkomen van NUG, onderverdeeld naar leeftijd en geslacht. Tevens werd gekeken of het in bepaalde hokken meer voorkwam dan in andere.

##### 2.1.2 Honden voor gedetailleerde metingen.

Uit deze 59 honden werden er twaalf geselecteerd, verdeeld

\* Organon, International B.V.



over 4 leeftijdscategorieën: in iedere categorie drie honden (tabel IV-8). In verband met een gelijktijdig lopend morfologisch bacteriologisch onderzoek werden er naast honden met NUG ook gezonde dieren geselecteerd, zodanig dat er in iedere leeftijdscategorie 2 honden met de gingivale afwijking zaten en 1 met gezond tandvlees. Deze groep werd nader onderzocht op het voorkomen van NUG per kaak, kwadrant en scoringsplaats en de aanwezigheid van deze ontstekingen bij melk- en blijvende elementen.

De gevonden gegevens werden eveneens gebruikt om het scorings-systeem te testen.

## 2.2 Onderzoeksprocedure.

De beoordelingsprocedure was als volgt: De honden werden door de dierenverzorgers uit hun hok gehaald en op hun zijde op de onderzoektafel gelegd en bij de poten en kop vastgehouden. Met een plastic wanghaak werd de wang weggehouden, zodat het te onderzoeken gebied goed te zien en te bereiken was. Voor de scoring\* werd in de meeste gevallen eerst een fotografische kleurenopname gemaakt (kleurnegatief Kodacolor II)\*\* , waar later een kleurendia en een zwart-wit afdruk van gemaakt werd. De verlichting voor het onderzoek bestond uit boven de tafel hangende T.L.-buizen. De onderzoeker droeg operatiehandschoenen en voerde het onderzoek uit met spiegel en pocketsonde. Voor iedere hond werden gesteriliseerde instrumenten genomen. De scoring was hoofdzakelijk visueel, wanneer er twijfel bestond over kratervorming en bloeding werd met de zijkant van de sonde voorzichtig op het interdentale gebied gedrukt. De scores werden door de onderzoeker opgenoemd en door een assistent genoteerd op speciaal daarvoor ontworpen formulieren. Daarna werden de dieren weer teruggebracht naar hun hok. De scoringscijfers werden later op verzamelstaten ingevuld en op ponskaarten overgezet.

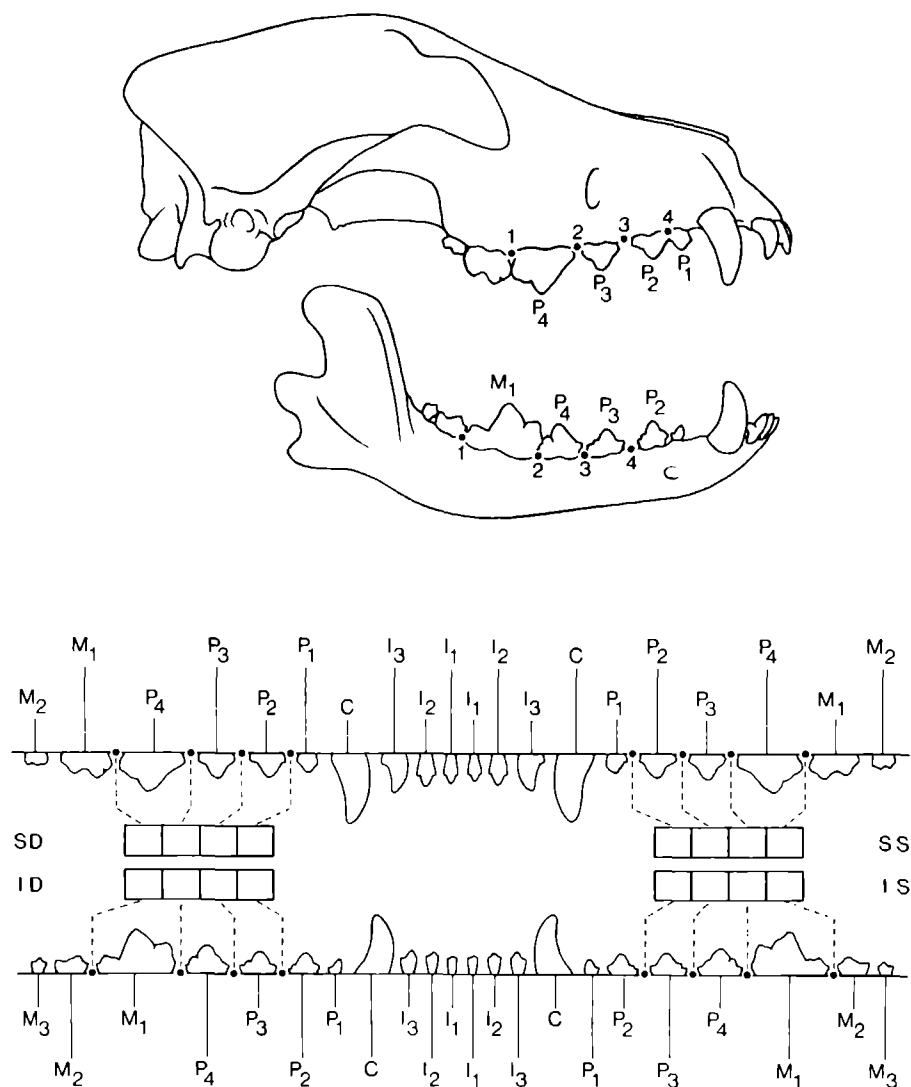
## 2.3 Scoringsplaatsen.

Per kwadrant werden vier scoringen gedaan, steeds distaal van

\* Onder scoring wordt steeds verstaan het aangeven van de standiëring van NUG volgens de indeling vermeld in tabel IV-2.

\*\* Halverwege het onderzoek is om organisatorische redenen overgeschakeld op kleurpositief, Kodak E.P.D.

Fig. IV-1. Scoringsplaatsen voor NUG in de beaglebek.



Scoringsplaatsen (\*), aangegeven aan de rechterzijde van de schedel (boven) en schematisch weergegeven voor alle kwadranten (onder).

SD = Superior Dexter, boven rechts, SS = Superior Sinister, boven links  
ID = Inferior Dexter, onder rechts, IS = Inferior Sinister, onder links

een element. In de bovenkaak distaal van de  $P_4$ ,  $P_3$ ,  $P_2$  en  $P_1$  en in de onderkaak distaal van de  $M_1$ ,  $P_4$ ,  $P_3$  en  $P_2$ . In een kwadrant werd steeds gescoord van distaal naar mesiaal. Wanneer er beoordelingen gedaan werden in het melk- of wisselgebit dan werd indien nodig en mogelijk de overeenkomstige plaats bij de melkelementen gescoord. Dit betekende, dat een scoring soms niet kon plaats vinden. In de maxilla was dit scoring 4, omdat op de plaats van de  $P_1$  geen melkelement was en in de mandibula scoring 1, omdat de  $M_1$  ook geen voorganger in het melkgebit had (zie hoofdstuk III-2 en tabel IV-1). Ook werd niet gescoord wanneer het blijvende element voor, naar schatting minder dan 1/3 was doorgebroken.

Tabel IV-1. Scoringsplaatsen in melk-, wissel- en blijvend gebit.

melkgebit	$m_3$	$m_2$	$m_1$	-
	-	$m_3$	$m_2$	$m_1$
wisselgebit	$P_4/m_3$	$P_3/m_2$	$P_2/m_1$	$P_1/-$
	$M_1/-$	$P_4/m_3$	$P_3/m_2$	$P_2/m_1$
blijvend gebit	$P_4$	$P_3$	$P_2$	$P_1$
	$M_1$	$P_4$	$P_3$	$P_2$

De beoordeling op NUG vond steeds distaal van de elementen plaats.

#### 2.4 Scoringsmethoden voor NUG.

Er zijn slechts weinig scoringsmethoden bekend voor NUG. Beoordelingen van behandelingen werden vaak gedaan met subjectieve niet duidelijk omschreven criteria of aan de hand van mededelingen van de patient.

Dergelijke methoden, gebruikt door Wade et al (1961), Emslie

et al (1962) en Duckworth et al (1966), waren misschien geschikt om een indruk te krijgen van veranderingen op korte termijn, voor het verzamelen van epidemiologische gegevens konden ze niet gebruikt worden, omdat een bepaalde toestand zelf niet gekarakteriseerd werd, maar alleen de verandering in die toestand. Er werd dus geoordeeld of er al of niet verbetering was opgetreden.

#### 2.4.1 Scoringsmethoden voor NUG bij de mens.

De eersten die een duidelijke indeling maakten in de verschillende stadia van NUG waren Pindborg et al (1966). Zij onderscheidden:

- stadium 1. Alleen de top van de interdentale papil is aangetast en er is een duidelijke bloedingsneiging bij sonderen.
- stadium 2. Het proces heeft zich uitgebreid naar de marginale gingiva met de karakteristieke uitgeponste destructie.
- stadium 3. Naast de interdentale papil en de marginale gingiva is ook de vaste gingiva aangetast.
- stadium 4. Het necrotiserende proces heeft geleid tot denudatie van bot.

Jiménez en Baer (1975) breidden deze indeling iets uit, omdat zij de aspecten van noma erbij wilden betrekken.

Rajasekher (1970) ontwikkelde de volgende AUG-score:

- 0: het gingivale weefsel is klinisch gezond.
- 1: de top van de interdentale papil is necrotisch en ulcererend.
- 2: meer dan 2/3 van de interdentale papil is necrotisch en ulcererend.
- 3: de marginale en aangehechte gingiva zijn aangetast.

Deze index werd gebruikt om verschillen op korte termijn vast te stellen, die als gevolg van een behandeling konden optreden.

Formicola et al (1970) stelden in een onderzoek naar een mogelijke correlatie tussen een persoonlijkheidsstructuur en het voorkomen van NUG de volgende stadiëring voor:

- 0: de gingiva is nu gezond en er is ook nooit NUG geweest.
- 1: er is een kleine necrotische lesie op de top van de papil. Er is bloeding bij sonderen of drukken.
- 2: de hele papil is verdwenen. Er is interdentaal een necrotisch beslag aanwezig.

- 3: de ziekte heeft zich uitgebreid tot de marginale, buccale of linguale gingiva.
- 4: verdere uitbreiding van de necrose tot in de aangehechte gingiva en alveolaire mucosa.
- 5: recidiverende NUG. Er zijn acute symptomen en er is bovendien een ziektegeschiedenis met NUG.

Deze scoring is in de pilotstudie niet opportuun, omdat m.n. het recidiverende karakter niet is te achterhalen en dit aspect ook niet in de vraagstelling voor deze studie is betrokken.

#### 2.4.2 NUG-index.

##### 2.4.2.1 Definiëring van de index.

Omdat er geen ervaring was met het scoren van dit soort gingivale defecten bij honden, moest er een bruikbare score ontwikkeld en getest worden, die zowel geschikt zou zijn om betrekkelijk kleine veranderingen aan te geven als om epidemiologische gegevens te verzamelen. Dit werd gedaan door bovengenoemde indices te vergelijken met de waargenomen klinische defecten, zowel in vivo als op foto's.

Een combinatie van de Pindborg- en Formicola-indices leidde tot de volgende, in deze studie gehanteerde, indeling:

##### Tabel IV-2. Stadiëring van NUG.

- 0: geen tekenen van acute ontsteking.
- 1: de top van de papil heeft een kleine necrotische lesie.  
Er is bloeding bij sonderen.
- 2: de hele papil is verdwenen. Er is interdentaal necrotisch beslag aanwezig.
- 3: uitbreiding van het proces in de marginale buccale gingiva, maar de gingivale recessie blijft beperkt tot minder dan 2 mm\*.
- 4: verdere uitbreiding van de necrose in de buccale aangehechte gingiva of aangehechte gingiva en alveolaire mucosa, leidend tot aan gingivale recessie van meer dan 2 mm\*.
- 5: de buccale marginale en aangehechte gingiva zijn verdwenen.

\* In geval van twijfel werd gebruik gemaakt van de pocketsonde.

De figuren IV-2, 3, 4 en 5 geven voorbeelden van deze scoring.

Fig. IV-2 NUG-score 1 distaal  $P_4$  Sup.Sin.

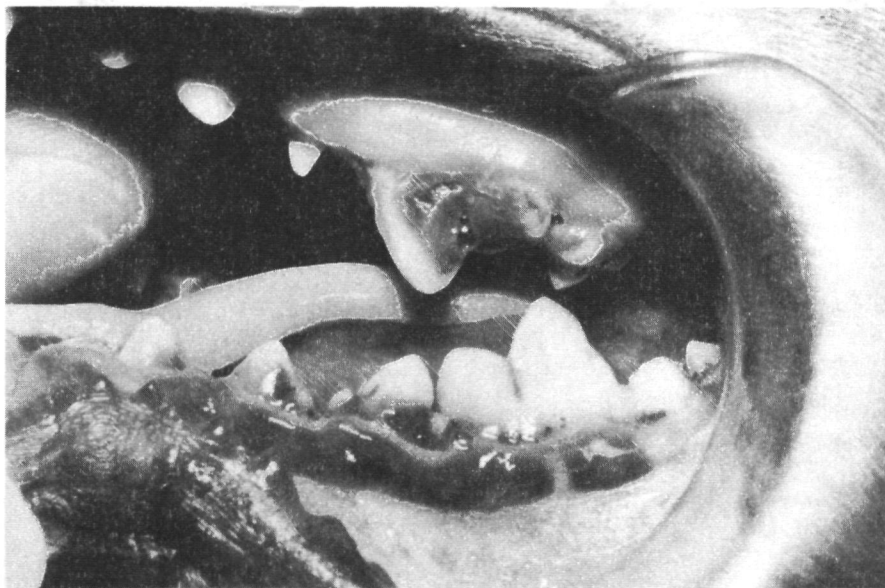


Fig. IV-3 NUG-score 2 distaal  $P_4$  Inf.Sin. en score 3 distaal  $P_3$  Inf.Sin.

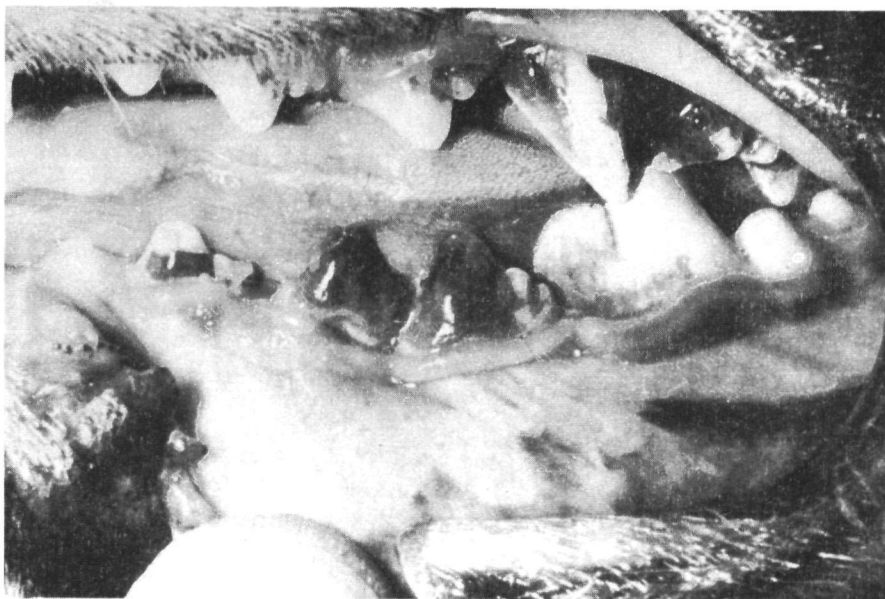


Fig.IV-4 NUG-score 4 tussen  $m_2$  en  $m_3$  in de mandibula.

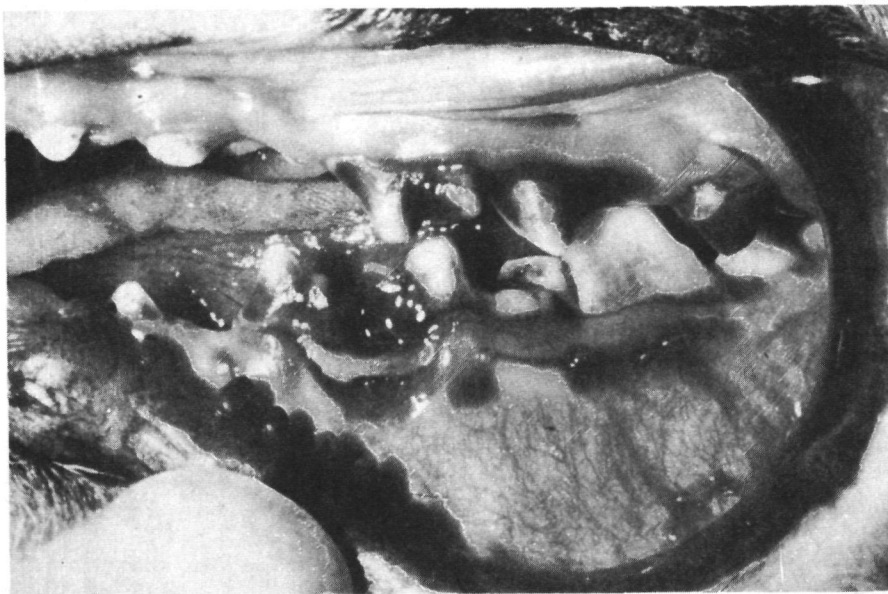


Fig. IV-5 NUG-score 5 bij premolaren in boven- en onderkaak.



Tabel IV-3a. NUG-scoring bij melkelementen in wisselgebit.

		onderzoeker 2						
		0	1	2	3	4	5	
onderzoeker 1	0	25	1	2	0	0	0	28
	1	3	2	0	0	0	0	5
	2	0	1	1	0	0	0	2
	3	0	0	1	1	0	0	2
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	1	1
		28	4	4	1	0	1	38

Tabel IV-3b. NUG-scoring bij blijvende elementen in wissel- of blijvend gebit.

		onderzoeker 2						
		0	1	2	3	4	5	
onderzoeker 1	0	107	12	0	0	0	0	119
	1	4	5	0	0	0	0	9
	2	1	2	4	1	0	0	8
	3	0	0	0	1	0	0	1
	4	0	0	0	1	0	0	1
	5	0	0	0	0	0	0	0
		112	19	4	3	0	0	138



#### 2.4.2.2 Reproduceerbaarheid van de scoring.

Om het scoresysteem te testen werd een dubbelonderzoek gedaan door 2 parodontologen. Onafhankelijk van elkaar werd op dezelfde dag en onder dezelfde omstandigheden bij dezelfde dieren de NUG gescoord. Deze calibratie werd 2 maal gedaan. De eerste keer bij de 12 honden van de tweede groep (2.1.2). Per hond konden er 16 locaties gescoord worden, 4 per kwadrant. Doordat een aantal dieren nog in de wisselfase was, waren sommige elementen nog niet of onvoldoende doorgebroken, zodat beoordeling 16 maal niet kon plaatsvinden.

In de tabellen IV-3a, IV-3b en IV-3a+b staan de resultaten van de NUG-scoring in deze groep door de beide onderzoekers. Apart vermeld zijn de scoringen van locaties bij melkelementen (tabel IV-3a), blijvende elementen (tabel IV-3b) en melk- en blijvende elementen samen (tabel IV-3a+b)

De tweede calibratie werd door dezelfde onderzoekers in een later stadium van het onderzoek gedaan bij 20 honden op 3 verschillende tijdstippen met tussenpozen van 1 maand. 22 Maal kon toen niet gescoord worden. In tabel IV-3c staan de resultaten van dit onderzoek.

In tabel IV-4 wordt een overzicht gegeven van de discrepante beoordelingen tussen beide onderzoekers.

Onder de in totaal 139 discrepante scoringen (tabel IV-4, 2e regel van onderen) scoorde onderzoeker 1 in 68 gevallen lager en in 71 gevallen hoger dan onderzoeker 2. De NUG-stadia worden dus niet systematisch verschillend geïnterpreteerd door de beide onderzoekers.

Een op de acht beoordelingen (12½%) was niet gelijklopend voor beide onderzoekers:

- a. waren beide het erover eens dat ter plaatse sprake was van NUG, dan werd zelfs in een op de vijf gevallen verschillend geoordeeld over de mate van NUG\*.

\* Binnen het reproduceerbaarheidsonderzoek kwam de ernst van NUG slechts sporadisch boven stadium 2 uit. De hierboven genoemde discrepante beoordelingen bij aanwezigheid van NUG zijn dus bijna uitsluitend een gevolg van verschil in oordeel of het stadium 1 dan wel stadium 2 betreft.

Tabel IV-3a+b. NUG-scoring bij melk- en blijvende elementen in  
wissel- en blijvend gebit.

		onderzoeker 2						
		0	1	2	3	4	5	
onderzoeker 1	0	132	13	2	0	0	0	147
	1	7	7	0	0	0	0	14
	2	1	3	5	1	0	0	10
	3	0	0	1	2	0	0	3
	4	0	0	0	1	0	0	1
	5	0	0	0	0	0	1	1
		140	12	8	4	0	1	176

Bovenstaande scoringen zijn gedaan op 1 tijdstip bij 12 honden met ieder 16 locaties. 16 Maal kon er niet gescoord worden. Om het scoringssysteem te toetsen bleven er  $192 - 16 = 176$  scoringen over.

Tabel IV-3c. NUG-scoring bij blijvende elementen van 20 honden  
op 3 tijdstippen.

		onderzoeker 2						
		0	1	2	3	4	5	
onderzoeker 1	0	744	44	1	0	0	0	789
	1	46	77	6	0	0	0	129
	2	1	11	6	1	0	0	19
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	1	0	1
	5	0	0	0	0	0	0	0
		791	132	13	1	1	0	938

Bovenstaande scoringen zijn gedaan op 3 tijdstippen bij 20 honden met ieder 16 locaties. Totaal  $3 \times 20 \times 16 = 938$  scoringen.

Tabel IV-4. Discrepanthe beoordelingen tussen beide onderzoekers.

type discrepanthe ond.1 ond.2	tabel IV-3a+b	tabel IV-3c	totaal
0 1 1 0	13 13% 7	44 10% 46	57 11% 53
(0,1)*	159	911	1070
0 2 2 0	2 .2% 1	1 .3% 1	3 .6% 2
(0,2)*	140	752	892
1 2 2 1	- 20% 3	6 17% 11	6 17% 14
(1,2)*	15	100	115
2 3 3 2	1 22% 1	1 14% -	2 19% 1
(2,3)*	9	7	16
3 4 4 3	- (33%) 1	- -	- (33%) 1
(3,4)*	3	-	3
aantal discrepante beoordelingen	29 16%	110 12%	139 12½%
totaal aantal beoordelingen	176	938	1114

\* In deze regel is vermeld het aantal beoordelingen op het niveau (i,j), dit is het aantal beoordeelde plaatsen waarvoor de scoring voor elk van beide onderzoekers i of j was. Dus op regel (1,2) staat het aantal beoordelingen, waarvoor elk van beide onderzoekers of 1 of 2 scoorde.

b. op het NUG-niveau stadium 0 - stadium 1 bleek ruim een op tien beoordelingen verschillend tussen de beide onderzoekers. Slechts in 5 gevallen (.6%) constateerde een onderzoeker geen NUG (stadium 0) terwijl de ander ter plaatse stadium 2 noteerde.

De reproduceerbaarheid van de gebruikte score is redelijk. De mate van overeenstemming is bijna 90%. De conclusie is dat hiermee verder gewerkt kan worden.

### 3 Resultaten.

#### 3.1 Resultaten van de globale metingen.

Van de 59 honden die alleen visueel vluchtig onderzocht werden en die alleen beoordeeld werden op het al of niet aanwezig zijn van NUG waren er 34 die geen tekenen hadden die op deze afwijking wezen, bij 6 dieren was dit twijfelachtig en 19 beagles vertoonden duidelijk acute ontstekingsverschijnselen.

Om een idee te krijgen over het minimale aantal honden met NUG, werden degenen waarbij over de scoring enige onzekerheid bestond, tot de NUG-negatieve groep gerekend. Zo blijkt zeker 32% van de dieren NUG-positief te zijn.

Tabel IV-5. Het voorkomen van NUG bij 59 honden.

NUG-neg.	34	}	40	68%
NUG ?	6			
NUG-pos.	19			32%
Totaal	59			100%

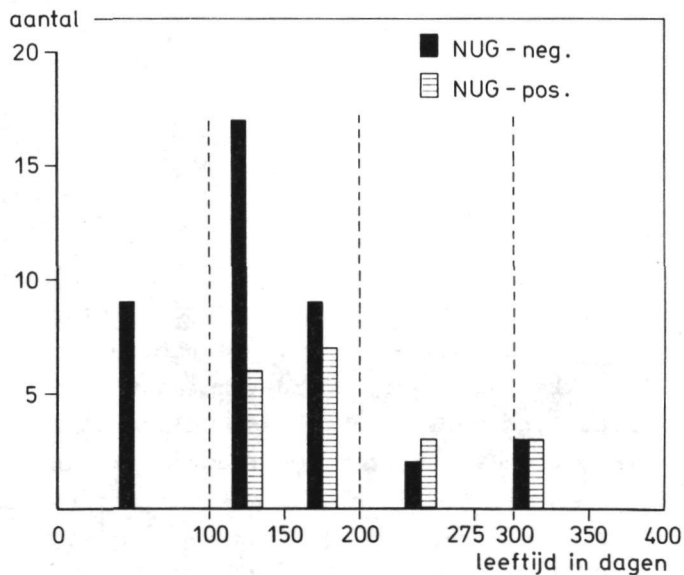
Onderverdeeld naar geslacht waren er 35 vrouwelijke en 24 mannelijke dieren, die respectievelijk 37% en 25% NUG-positief waren.

Tabel IV-6. Honden van groep 1, onderverdeeld naar geslacht.

	♀		♂	
NUG-neg.	22	63%	18	75%
NUG-pos.	13	37%	6	25%
Totaal	35	100%	24	100%

Het voorkomen van NUG bij indeling naar leeftijdsgroepen wordt beschreven in fig. IV-6.

Fig.IV-6. Voorkomen van NUG verdeeld over leeftijdsgroepen.



Denkend aan mogelijkheden van besmetting, zou men kunnen veronderstellen, dat de NUG-positieve honden in een beperkt aantal kooien gehuisvest waren. Tabel IV-7 laat zien dat NUG-positieve beagles in 11 van de 15 kooien voorkwamen.

Tabel IV-7. Het voorkomen van NUG-neg. en NUG-pos. honden per hok ten tijde van het onderzoek.

Kooi	Totaal per		
	NUG-neg.	NUG-pos.	kooi
1	4	1	5
2	3	2	5
3	4	1	5
4	3	2	5
5	5	0	5
6	2	0	2
7	5	0	5
8	1	2	3
9	3	1	4
10	4	2	6
11	2	3	5
12	1	1	2
13	0	3	3
14	3	0	3
15	0	1	1
Totaal	40	19	59

Zou de kans op het aantreffen van een NUG-positief dier onafhankelijk zijn van zijn behuizing, dan is de theoretische verdeling van het aantal hokken van 5 dieren naar het aantal NUG-positieve dieren per hok als in tabel IV-8. De actueel gevonden verdeling is daar eveneens in ondergebracht. Onafhankelijk van het hok en de mede hokbewoners is deze kans voor elk aan te treffen dier steeds 0,32 (zie tabel IV-5).

Tabel IV-8. Verwachte en gevonden aantal hokken met X NUG-  
positieve dieren.

X = aantal NUG-pos. dieren binnen hok van 5 dieren	verwacht aantal hokken met X NUG-pos. dieren	aantal gevonden
0	1,02	2
1	2,39	2
2	2,25	2
3	1,06	1
4	0,25	0
5	0,02	0
Aantal hokken met 5 dieren	7	7
Aantal NUG-pos. dieren	$35 \times 0,32 = 11,2$	9

Daar de gevonden en verwachte verdeling zeer goed met elkaar overeenstemmen geeft deze pilotstudie geen aanleiding te onderstellen dat in sommige hokken het risico op het oplopen van NUG groter zou zijn, net zo min als zou het risico op NUG door contact met NUG-positieve dieren groter zijn. Kooien met een ander aantal dan 5 gehuisveste dieren zijn (bij gegeven aantal) te weinig voorhanden om in bovenstaande beschouwing te betrekken.

### 3.2 Resultaten van de gedetailleerde metingen.

Uit ieder van de 4 leeftijdsgroepen waarin NUG-positieve dieren voorkwamen, werden 3 honden geselecteerd; 2 met duidelijk waarneembare NUG en 1 zonder NUG.

Deze groep van 12 honden werd aan een verder onderzoek onderworpen teneinde een eerste inzicht te krijgen of NUG een voorkeur heeft voor bepaalde plaatsen in de bek.



### 3.2.1 Frequentie van voorkomen van NUG.

Per hond waren er 16 scoringsplaatsen; in de hele groep derhalve 192 plaatsen. Op 16 locaties was geen element aanwezig. Voor de NUG-scoring bleven er daarom 176 plaatsen over. De verschillen in scoring zijn besproken in 2.4.2.2. De hiernavolgende resultaten zijn gebaseerd op de scoring van een van de onderzoekers. Tabel IV-9 geeft een overzicht van de frequentie van optreden van de positieve NUG-scores in alle kwadranten gezamenlijk (16 scoringsplaatsen). De honden zijn gerangschikt volgens leeftijd.

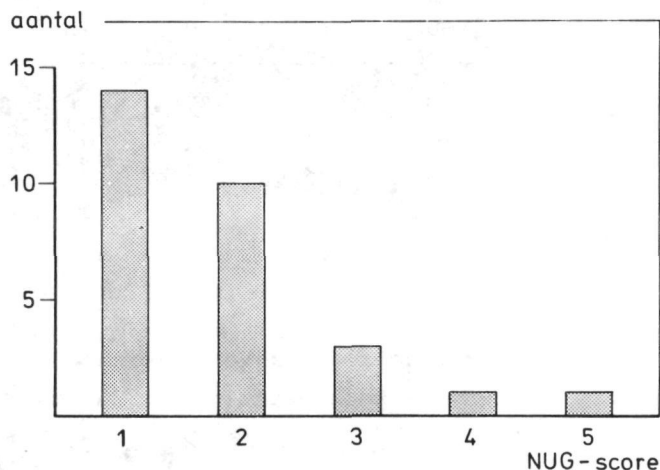
Tabel IV-9. Frequentie van voorkomen van NUG in groep 2.

				NUG-frequentie in 4 kwadranten (16 plaatsen)		
	hondnr.	gesl.	leeftijd		ontbrekende	
			mnd.	dag	NUG-neg.	NUG-pos. scoringspl.
100-149 dg	*2	♀	4	0	12	0 4
	1	♀	4	11	7	3 6
	7	♂	4	13	13	1 2
150-199 dg	3	♂	5	21	7	6 3
	*8	♀	6	14	15	1 0
	10	♀	6	27	12	4 0
200-274 dg	4	♀	8	19	11	4 1
	9	♀	8	26	15	1 0
	*11	♀	8	26	16	0 0
275-349 dg	*12	♂	10	2	14	2 0
	6	♀	10	29	12	4 0
	5	♂	11	28	13	3 0
					147	29 16

De met \* gemarkeerde honden waren bij het eerste onderzoek als NUG-neg. beoordeeld.

Tussen het eerste en dit onderzoek zijn 2 weken verlopen.  
 Als NUG geconstateerd wordt, dan blijken gemiddeld per bek 3 locaties NUG-positief te zijn.  
 Van de 29 positieve NUG-beoordelingen viel ongeveer de helft in score 1, een derde was score 2 en de hogere scores kwamen slechts weinig voor.

Fig.IV-7. Frequentie van voorkomen van verschillende scores op de NUG-positieve locaties.



### 3.2.2 NUG bij melk- en blijvende elementen.

Er is geen duidelijke indicatie dat NUG relatief vaker voor zou komen bij melkelementen dan bij blijvende elementen.

Tabel IV-10. Het voorkomen van NUG bij melk- en blijvende elementen.

	element	
	melk	blijvend
NUG-neg.	28	112
NUG-pos.	10 = 26%	26 = 19%
	38	138

### 3.2.3 Het voorkomen van NUG per kwadrant.

Wanneer gekeken wordt naar het voorkomen van NUG in de verschillende kwadranten, dan lijkt NUG wat vaker voor te komen in de kwadranten van de onderkaak.

Tabel IV-11. Voorkomen van NUG per kwadrant.

	kwadrant			
	SD	ID	SS	IS
NUG-neg.	40	34	37	36
NUG-pos.	4=9%	11=24%	6=12%	8=18%
	44	45	43	44

Dit beeld wordt versterkt door te kijken naar de bovenkaak t.o.v. de onderkaak. Er is een sterke aanwijzing dat NUG relatief vaker optreedt in de mandibula.

Tabel IV-12. Voorkomen van NUG in maxilla en mandibula.

	kwadrant		
	SD + SS	ID + IS	
NUG-neg.	77	70	147
NUG-pos.	10 = 11%	19 = 21%	29
	87	89	176

### 3.2.4 Het voorkomen van NUG per scoringsplaats.

Worden de niet te scoren plaatsen (wegens het ontbreken van het element) buiten beschouwing gelaten, dan is het duidelijk, dat de frequentie van voorkomen van NUG van de plaats in het kwadrant afhankelijk is (tabel IV-13). Op de meest mesiale locatie (scoringsplaats 4) wordt het minst NUG waargenomen (1 op 46). NUG treedt het meest frequent op bij de scoringsplaats 2 (15 op 42).

Tabel IV-13. Het voorkomen van NUG per scoringsplaats.

	scoringsplaats *			
	1	2	3	4
NUG-neg.	33	27	42	45
NUG-pos.	7=18%	15=31%	6=12%	1=2%
	41	42	48	46

\* voor de precieze aanduiding van de scoringsplaats zie fig. IV-1.

## 4 Discussie.

Van de 59 onderzochte honden waren er 6 die een gingivale afwijking hadden waarvan alleen visueel niet precies vastgesteld kon worden of het inderdaad NUG was. Deze twijfelgevallen werden bij de NUG-negatieven gerekend. Op deze manier is in ieder geval voorkomen, dat het aantal NUG-positieve honden overtrokken zou worden.

NUG is relatief vaker waargenomen bij vrouwelijke dan bij mannelijke dieren, maar de verschillen in frequentie van optreden lijken niet betekenisvol. Bij de mens wordt juist het omgekeerde gezien: over het algemeen een frequenter voorkomen bij mannen

dan bij vrouwen (hoofdstuk I 7.2.3).

NUG bij beagles treedt in het melkgebit niet op. Pas na ruim 100 dagen, wanneer de blijvende elementen beginnen door te breken, is er NUG te constateren. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in het melkgebit de interdentale ruimten meer open zijn, zodat stagnatie van plaque, inpersing van voedsel en andere mogelijke lokale etiologische factoren minder makkelijk van invloed kunnen zijn. Bovendien zien we dat gingivale ontstekingen in het melkgebit over het algemeen minder heftig zijn (Hock 1978, Matsson en Attström 1979). In het wisselgebit wordt de interdentale ruimte in mesiodistale richting nauwer en in buccolinquale richting breder, waardoor er misschien minder fysiologische reiniging kan optreden en er meer plaqueretentie kan plaatsvinden. De vraag of directe of indirecte besmetting een rol speelt kan voor deze honden negatief beantwoord worden. In 11 van de 15 kooien komt NUG voor en bovendien worden de honden om uiteenlopende redenen nogal eens van de ene naar de andere kooi overgeplaatst.

Bij de groep van 12 is het opvallend, dat 2 van de 4 honden, nr 8 en nr 12, die aanvankelijk als gezond beoordeeld werden 2 weken later NUG-positief waren; de honden nr 2 en nr 11 waren nog steeds negatief. Dit toont de mogelijkheid aan van veranderingen op korte termijn.

De mate van de aandoening kan van het een tot het andere dier erg verschillen. Naar de relatie tussen de kans op NUG en de leeftijd zal in een longitudinaal onderzoek (hoofdstuk V) nader gekeken worden. Men hoeft niet uit te sluiten dat in de hele juveniele periode een grotere kans op NUG bestaat dan in een hierop volgende even lange periode.

Ook een onderzoek naar geslachtsverschillen met betrekking tot het optreden van NUG zal in het longitudinale onderzoek plaats vinden.

In deze leeftijdsgroep zijn verder weinig hoge scores te vinden, hetgeen verklaard zou kunnen worden met de tijdsduur van optreden. In de index komt een progressieve destructie tot uiting. Deze uitgebreidere destructie kan pas na enige tijd bereikt worden.

NUG lijkt in het wisselgebit relatief vaker voor te komen bij melk- dan bij blijvende elementen. Een verklaring hiervoor zou

kunnen zijn, dat de melkelementen langer aanwezig geweest zijn dan de blijvende elementen, waardoor er bij "NUG-gevoelige" dieren meer kans op aantasting geweest is. Gezien het feit dat er in het melkgebit geen NUG optreedt, lijkt deze verklaring niet waarschijnlijk. Een betere verklaring kan gevonden worden in samenhang met de meest aangetaste plaats in het kwadrant. In de periode waarin gescoord is, heeft de beagle voor een groot gedeelte nog een gemengde dentitie (tabel IV-1). Het eerste blijvende element in de laterale delen is de maxillaire  $P_1$ , een klein element, op enige afstand van de  $m_1$  doorbrekend. Daarna volgt de maxillaire  $P_4$ , die op de plaats komt van de  $m_3$  en de mandibulaire  $M_1$ , distaal van de  $m_3$ . De tweede scoringsplaats, mesiaal van de  $P_4$  in de maxilla en mesiaal van de  $M_1$  in de mandibula is de meest frequent aangetaste interdentale ruimte. Deze ruimte kan mesiaal begrensd worden door de  $m_2$  of  $P_3$  in de bovenkaak en door de  $m_3$  of  $P_4$  in de onderkaak, afhankelijk van de mate van wisseling.

Omdat de scoring steeds distaal van een element plaatsvindt (zie 2.3), lijkt het in veel gevallen erop dat er een directe relatie is tussen de NUG en het melkelement. Het is meer waarschijnlijk dat de oorzaak te vinden is in het breder worden, c.q. ontstaan van de interdentale ruimte dan in de aanwezigheid van het melkelement. Om dezelfde reden treden wellicht in het permanente gebit ook de meeste aandoeningen op bij de scoringsplaatsen 1 en 2 (tabel IV-13). Bij oudere beagles vindt men ten gevolge van chronische parodontale aandoeningen ook juist in deze gebieden het meeste verlies van steunweefsel (Sorensen et al 1980), Page en Schroeder 1981).

Om meer te weten te komen over het verloop van NUG in de tijd en de voorkeursplaats in de bek wordt een longitudinaal onderzoek doorgevoerd (hoofdstuk III.9 en V).

## 5 Samenvatting.

Een transversaal onderzoek bij 2 groepen beagles naar acute gingivale ontstekingen is beschreven.

Na een uiteenzetting over scoringsmethoden voor de beoordeling van de NUG en de beschrijving van een nieuwe NUG-index is ingegaan op de resultaten. Hierbij valt het meest op dat NUG niet

voorkomt bij zuivere melkidentities en dat de interdentalen ruimten grenzend aan de maxillaire  $P_4$  en de mandibulaire  $M_1$  de meeste NUG-verschijnselen vertonen. Geslachtsverschillen in de gevonden frequenties leken niet betekenisvol.

## 1 Inleiding.

Wanneer NUG bij de mens niet of onvoldoende behandeld wordt, kan dit tot gevolg hebben, dat:

- de acute verschijnselen verdwijnen en er een chronische ontsteking voor in de plaats komt;
- het proces verder gaat, al dan niet met remisies en exacerbaties en tot verdere destructie van parodontale weefsels leidt (Baer en Benjamin 1974).

Bij de beaglehonden waren de NUG-verschijnselen vooral gevonden bij betrekkelijk jonge dieren. Hoe het verdere ziekteverloop op geïnfecteerde plaatsen was kon uit het transversale onderzoek niet opgemaakt worden. Daarom werd een longitudinaal onderzoek opgezet om uitsluitsel te kunnen geven over de ontstekingsverschijnselen in de loop van de tijd. Eveneens zouden conclusies uit het transversale onderzoek nader getoetst kunnen worden (hoofdstuk III.9).

## 2 Materiaal en methoden.

### 2.1 Honden.

Voor dit experiment stonden honden uit het laboratorium van een farmaceutische industrie\* tot onze beschikking. Geen van de dieren was ooit betrokken geweest bij een experiment. Om zo min mogelijk invloed op de scoring te krijgen als gevolg van de wis-seling werd een leeftijd gekozen, waarbij weinig of geen melk-elementen meer aanwezig waren.

#### 2.1.1 Onderzoek naar de frequentie van voorkomen.

Voor een onderzoek naar de frequentie van voorkomen werden 20 honden tussen ruim 4 en 7 maanden oud gebruikt, 7 mannelijke en 13 vrouwelijke dieren. De dieren waren in groepen van 4 tot 6 honden gehuisvest in binnenkooien van 2 bij 2 meter met bitumen vloeren. Er was een verbinding met een buitenkooi van 2 bij 3

\* Organon international B.V.



meter. Het voedsel bestond uit een pelletdieet\* en water was ad libitum uit drinknippels beschikbaar.

#### 2.1.2 Onderzoek naar de besmettelijkheid van zieke dieren en invloed van de kooi.

Om de besmettelijkheid en kooiinvloed te onderzoeken werden uit dezelfde kolonie 31 honden, tussen 4 en 5 maanden oud, 19 mannelijke en 12 vrouwelijke dieren, enige tijd vervolgd, waar- bij vooral gelet werd op de kooien waar ze in zaten en de andere dieren waarmee ze in aanraking kwamen.

#### 2.2 Onderzoeksmethode.

Om de gingiva te kunnen beoordelen werd het dier neergelegd en met een wangaak werd de wang weggehouden. De verlichting bestond uit T.L.-buizen. De te scoren plaatsen werden volgens de indeling, die in hoofdstuk IV.2.4.2 beschreven is, beoor- deeld. De 20 honden van de eerste groep (2.1.1) werden in een periode van 13 maanden 12 maal gescoord, met tussenpozen van 4 tot 6 weken. Bij 3 van deze onderzoeken werd een dubbelscore uitgeoefend, gebruikt bij de evaluatie van de waarnemerinvloed op de scoring (hoofdstuk IV.2.4.2.2). Voor de tweede groep van 31 honden (2.1.2) werd in een periode van 4 maanden op een vijf- tal tijdstippen voor elk dier het kooinum- mer, de medekooibewo- ners en de NUG-score op 16 plaatsen in de bek geregistreerd.

### 3 Resultaten.

#### 3.1 Resultaten van het onderzoek naar de frequentie van voorkomen.

Van de 20 honden zijn tegen het einde van het onderzoek enkele dieren uitgevallen: bij het twee na laatste onderzoek waren 3 honden niet meer beschikbaar, bij de twee laatsten waren dat er 6, allen vrouwelijke dieren.

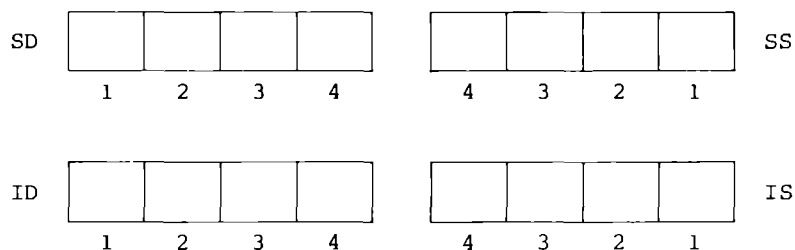
##### 3.1.1 Het voorkomen van NUG per plaats.

Het totaal aantal scoringen per bek is 16, 4 per kwadrant. In de bovenkaak werden de interdenta- le gebieden distaal van de  $P_4$ ,  $P_3$ , en  $P_1$  beoordeeld, in de onderkaak distaal van de  $M_1$ ,  $P_4$ ,  $P_3$

\* Pelletdieet nr. 98361. Fa. Schouten, Giessen.

en  $P_2$  (zie hoofdstuk IV.2.4 en fig. IV-1). De scoringsplaatsen kunnen schematisch als volgt worden weergegeven:

Fig. V-1. Schematische voorstelling van scoringsplaatsen.



In totaal zijn per plaats 240 metingen mogelijk; er zouden immers 12 scoringen bij 20 honden gedaan worden. 15 Series scoringen (1x3 en 2x6) zijn er niet gedaan (3.1), zodat er per plaats 225 scoringen overblijven.

Tabel V-1 geeft een overzicht van de score per locatie. Van de NUG-positieve scores vallen 93% in de categoriën 1 en 2. De hogere scores worden slechts bij 2 honden waargenomen. De resultaten van de sommering van NUG-positieve scoringen per locatie zijn weergegeven in fig. V-2.

Per scoringsplaats zijn grote verschillen waar te nemen; het percentage van voorkomen varieert van 0 tot ruim 35%. De linker- en rechterkant vertonen een hoge mate van symmetrie. Op de mediaal gelegen plaatsen 3 en 4 in de maxilla en 4 in de mandibula komt zeer weinig of geen NUG voor, de meeste positieve scorin- gen worden gevonden op de plaats 2 in de onderkaak.

Tabel V-1. Verdeling van de NUG-scores per locatie, gesommeerd  
voor alle meettijdstippen.

locatie	NUG-score						niet meetbaar
	0	1	2	3	4	5	9
SD 1	188	31	2	4b			
SD 2	192	21	6				6
SD 3	225						
SD 4	224						1
ID 1	213	9	2				1
ID 2	149	64	4		1a	6a	1
ID 3	202	14	5	2a	1a		1
ID 4	217	6	2				
SS 1	191	29	5				
SS 2	192	24	3				6
SS 3	224						1
SS 4	224						1
IS 1	214	8		1a			2
IS 2	144	64	9	3a	3a	1a	1
IS 3	210	10	1	3a			1
IS 4	224						1

a: hondnr. 5140 ♀

b: hondnr. 5186 ♀

Per locatie zijn er  $20 \times 12 = 240$  metingen mogelijk. 15 Series  
zijn er niet gedaan. Totaal 225 metingen per plaats.

Fig. V-2. Het voorkomen van NUG-positieve scores per locatie,  
gesommeerd over 12 meettijdstippen bij 20 honden.

SD				SS				
	1	2	3	4	4	3	2	1
perc.	16,4%	12,0%	-	-	-	-	12,0%	15,1%
tot. freq.	37	27	-	-	-	-	27	34

	11	75	23	8	-	14	80	9
perc.								
tot. freq.	4,9%	33,3%	10,2%	3,5%	-	6,2%	35,5%	4,0%
	1	2	3	4	4	3	2	1

ID IS

### 3.1.2 Gemiddelde NUG-scores per plaats en de NUG-gevoeligheid.

Naast de frequentie van NUG per plaats is ook naar de gemiddelde score per plaats gekeken. Men krijgt dan de resultaten, zoals in tabel V-3. De gemiddelde scores zijn met 10 vermenigvuldigd om de gemiddelde NUG-scores voor een locatie compatibel te maken met de NUG-score in de bek, welke berekend gaat worden over 10 nog nader aan te geven locaties. Om een bepaalde gradatie aan te brengen, waardoor de locaties overzichtelijk naar gevoeligheidsklassen ingedeeld kunnen worden, is de volgende indeling gemaakt:

Tabel V-2. Indeling in NUG-gevoeligheidsklassen.

gemiddelde NUG-score	NUG-gevoeligheid
0 - 0,09	0
0,10 - 0,99	1
1,00 - 1,99	2
2,00 - 2,99	3
3,00 en hoger	4

Tabel V-3. Gemiddelde NUG-score per locatie x 10.

locatie	♂ (N=7) <sup>a</sup>	♀ (N=13) <sup>b</sup>	tot. (N=20) <sup>c</sup>	NUG- gevoeligheid
SD 1	1,31	2,55	2,09	2-3
SD 2	1,19	1,63	1,47	2
SD 3	-	-	-	0
SD 4	-	-	-	0
ID 1	0,24	0,78	0,58	1
ID 2	3,33	5,53	4,71	4
ID 3	0,36	2,20	1,51	2
ID 4	-	0,71	0,44	1
SS 1	1,90	1,63	1,73	2
SS 2	1,79	1,06	1,33	2
SS 3	-	0,07	0,04	0
SS 4	-	-	-	0
IS 1	0,12	0,71	0,49	1
IS 2	3,33	5,67	4,80	4
IS 3	0,12	1,42	0,93	1
IS 4	-	-	-	0
gemiddel- de per bek	1,37	2,40	2,01	

a. gemiddelde over 7 x 12 = 84 scores x 10.

b. gemiddelde over 13 x 12 = 156 scores x 10.

c. gemiddelde over 84 + 156 scores x 10.

Achter de locaties in tabel V-3 is de NUG-gevoeligheid aangegeven. De gemiddelde score voor de mannelijke dieren is 1.37 en voor de vrouwelijke 2.40.

De gemiddelde scores per plaats verschillen aanmerkelijk. Symmetrische plaatsen vertonen veel overeenkomst. Zowel de mannelijke als de vrouwelijke honden laten een gelijksoortig verdelingspatroon zien.

In fig. V-3 is deze indeling in gevoeligheidsklassen voor de scoringsplaatsen gegeven. De mesiaal gelegen scoringsplaatsen SD 3, 4 en SS 3, 4 in de maxilla, ID 1 en IS 1 in de mandibula, vertonen geen of zeer lage gevoeligheidsgraad voor NUG. De scoringsplaatsen ID 2 en IS 2 een zeer hoge gevoeligheid voor NUG hebben.

Fig. V-3. NUG-gevoeligheid per scoringsplaats.

SD	2	2	0	0	0	0	2	2	SS
	1	2	3	4	4	3	2	1	
ID	1	4	2	1	0	1	4	1	IS
	1	2	3	4	4	3	2	1	

### 3.1.3 Het voorkomen van NUG afhankelijk van het geslacht.

De gemiddelde score van mannelijke dieren is lager dan die bij vrouwelijke (1.37 en 2.40, tabel V-2). Tabel V-4 geeft de over de meettijdstippen gemiddelde NUG-scores voor de 7 mannelijke en 13 vrouwelijke dieren. Worden deze twee groepen gemiddelden met de 2 steekproefentoets volgens Wilcoxon vergeleken, dan blijkt er geen aanwijzing tot geslachtsverschillen te zijn met betrekking tot de NUG-gevoeligheid ( $p = 0,43$ ).

Tabel V-4. Vergelijking van de over de meettijdstippen gemiddelde NUG-scores per bek bij mannelijke en vrouwelijke beagles.

$\sigma^7$ (N=7)		$\phi$ (N=13)	
hondnr. gemiddelde NUG-score		hondnr. gemiddelde NUG-score	
5181	1,50	5124	1,50
5187	1,00	5140	13,11
5191	0,92	5186	5,00
5193	3,00	5210	1,17
5199	0,67	5212	1,42
5203	1,92	5214	2,40
5207	0,58	5218	2,44
		5222	0,60
		5236	1,20
		5246	0,75
		5258	1,75
		5260	0,58
		5264	1,17

### 3.1.4 Het voorkomen van NUG afhankelijk van de leeftijd.

De leeftijden van de dieren bij aanvang van het onderzoek varieerden tussen 4 en 7 maanden. Op ieder meettijdstip was er derhalve qua leeftijd een gemeleerde groep. Voor iedere hond is op elk scoringsmoment de leeftijd uitgerekend en de scoringscijfers zijn vervolgens per leeftijdsklasse bekeken. In deze studie is gekozen voor leeftijdsklassen met een klassebreedte van 30 dagen (tabel V-5). Elk dier is in een leeftijdsklasse hoogstens eenmaal tegenwoordig. Wanneer bij de mannelijke dieren 5 of minder dieren in een bepaalde leeftijdsklasse voorkomen en bij de vrouwelijke 8 of minder, dan is deze leeftijdsklasse in het overzicht niet meegenomen. Als maat voor NUG in de gehele bek is de som van de scores op de 10 plaatsen met de grootste NUG-gevoeligheid genomen: SD 1, 2, ID 1, 2, 3, SS 1, 2 en IS 1,2,3 (zie fig.V-3)

Tabel V-5. De NUG-score per bek afhankelijk van de leeftijd.

leeftijd in dagen maanden		♂ (N=7)			♀ (N=13)			totaal (N=20)		
		N1	N2	mediaan	N1	N2	mediaan	N1	N2	mediaan
150	6*	7	2	0,5	10	7	2,0	17	9	1,2
180	7	7	3	0,5	12	9	2,0	19	12	1,5
210	8	7	6	3,5	13	8	1,5	20	14	2,0
240	9	7	5	2,2	9	7	1,6	16	12	1,8
							0,3			
360	13	7	4	1,5	12	4	0,2	19	8	0,6
390	14	7	3	0,5	13	4	0	20	7	0,2
420	15	6	0	0	10	4	0	16	4	0
450	16	7	1	0	13	3	0	20	4	0
480	17	7	1	0	10	3	0	17	4	0

\* maand 1 betekent leeftijd tussen  $(1-1) \times 30$  en  $1 \times 30$  dagen;  
dus maand 6 betekent leeftijd van 150 tot en met 179 dagen.

N1 = aantal dieren dat gescoord is binnen de bepaalde leeftijds-  
klasse.

N2 = aantal dieren waarvoor de NUG-waarde in de gehele bek  
minstens 2 is.

Mediane waarde = 50%-punt in cumulatief frequentiepolygoon.

Worden de mediane waarden grafisch uitgezet dan geeft dat de  
volgende figuren:



Fig.V-4<sup>a</sup>. Mediane NUG-waarden bij mannelijke beagles afhankelijk van de leeftijd.

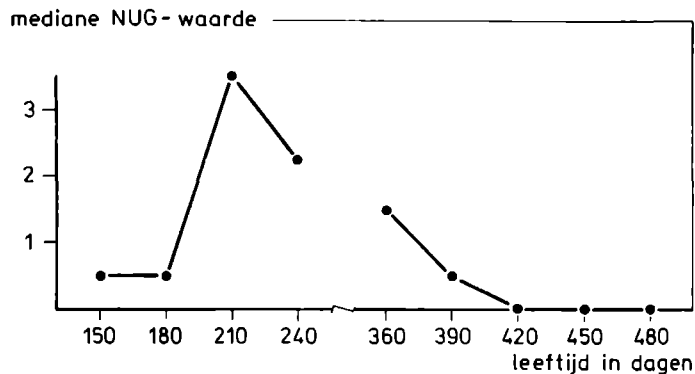


Fig.V-4<sup>b</sup>. Mediane NUG-waarden bij vrouwelijke beagles afhankelijk van de leeftijd.

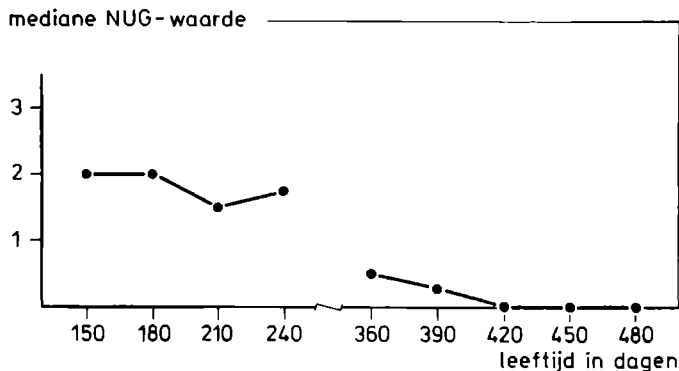


Fig.V-4<sup>a+b</sup>. Mediane NUG-waarden bij mannelijke en vrouwelijke beagles afhankelijk van de leeftijd.



De hoogste mediane waarden zowel voor de mannelijke als de vrouwelijke dieren worden gevonden in de leeftijdsperiode van 150 tot 240 dagen (6 tot 9 maanden). Na een jaar nemen deze waarden geleidelijk af en blijven dan verder laag tot anderhalf jaar. Wordt het verloop van de NUG-scores voor de individuele dieren bekeken (tabel V-6a en 6b), dan is te zien dat er in dezelfde periode (van 6 tot 9 maanden) frequent NUG-positieve plaatsen gezien worden en geen van de honden in deze periode NUG-vrij blijft. Verder is uit deze tabel af te lezen dat de scores per dier in de tijd nogal wisselend kunnen zijn, hetgeen betekent, dat het ziektebeeld fluctuerend is. Over het algemeen neemt de totale score met het toenemen van de leeftijd boven 1 jaar af met uitzondering van de vrouwelijke dieren 5140 en 5186, en het mannelijke dier 5193 met een recidief.

Tabel V-6a. NUG-score per leeftijdsklasse en individueel verloop van NUG met de leeftijd -  
mannelijke dieren (84 metingen).

leeftijds- klasse	120 149	150 179	180 209	210 239	240 268	269 299	300 329	330 359	360 387	388 415	416 445	446 479	480 509	510 539	540 568	569 599	600 629	gemid- delde
hond																		
5181	-	1	1	5	2	-	-	2	3	2	1	0	0	-	1	0	-	1,50
5187	-	0	0	8	1	-	-	0	0	3	0	0	0	-	0	0	-	1,00
5191	-	0	2	3	3	-	0	-	2	1	0	0	0	-	0	0	-	0,92
5193	-	2	0	10	5	-	0	-	4	9	0	0	1	-	5	0	-	3,00
5199	-	1	2	2	0	-	0	-	3	0	0	0	0	-	0	0	-	0,67
5203	-	4	3	4	5	-	0	-	1	0	1	2	2	-	1	0	-	1,92
5207	-	1	0	1	3	-	0	2	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0,58

- hond niet in de betreffende klasse.

Tabel V-6b. NUG-score per leeftijdsklasse en individueel verloop van NUG met de leeftijd -  
vrouwelijke dieren (141 metingen).

leeftijds- klasse	120 149	150 179	180 209	210 239	240 268	269 299	300 329	330 359	360 387	388 415	416 445	446 479	480 509	510 539	540 568	569 599	600 629	gemid- delde
hond																		
5124	-	-	-	2	4	1	4	-	0	1	5	0	0	-	0	1	0	1,50
5140	-	-	3	7	15	16	-	-	9	16	15	20	17	x	-	x	x	13,11
5186	-	-	2	1	2	2	-	11	-	7	7	5	8	x	-	x	x	5,00
5210	-	2	2	7	2	-	-	0	0	0	0	0	0	-	1	0	-	1,17
5212	-	3	0	9	2	-	2	-	1	0	0	0	0	-	0	0	-	1,42
5214	-	7	3	4	1	-	2	-	2	3	0	0	2	-	x	x	-	2,40
5218	-	1	4	2	5	-	1	-	1	4	4	0	x	-	x	x	-	2,44
5222	-	0	3	0	1	-	0	-	1	1	0	0	0	-	x	x	-	0,60
5236	-	2	2	0	2	-	0	1	2	0	-	2	1	x	x	-	-	1,20
5246	0	0	0	1	-	0	5	3	0	0	-	0	0	0	-	-	-	0,75
5258	1	4	4	6	-	0	-	1	3	0	0	0	-	2	0	-	-	1,75
5260	0	5	1	0	-	0	-	0	0	0	0	0	-	1	0	-	-	0,58
5264	0	5	3	2	-	0	1	0	0	1	-	1	1	0	-	-	-	1,17

- hond niet in betreffende klasse.

x geen meting gedaan, hond uit onderzoek.

### 3.2 Resultaten van het onderzoek naar de besmettelijkheid van zieke dieren en de invloed van de kooi.

Vier maal werden 31 honden onderzocht; bij de laatste scoring waren er nog 25 beschikbaar. De 6 uitgevallen honden waren allen mannelijke dieren.

#### 3.2.1 Het voorkomen van NUG per plaats.

In deze groep van 31 honden, vertoont de frequentie van voorkomen hetzelfde patroon als bij de eerste groep.

Fig. V-5. Gemiddelde NUG-score per locatie bij 31 beagles x 10 en de NUG-gevoeligheid per plaats.

	SD					SS			
	1	2	3	4		4	3	2	1
gemiddelde NUG-score x 10	2,62	1,28	0,13	0		0	0	0,34	1,81
NUG-gevoeligheid	3	2	0-1	0		0	0	1	2
NUG-gevoeligheid	2	3	1	1		0	1	3	1
gemiddelde NUG-score x 10	1,54	2,28	0,67	0,20		0	0,20	2,28	0,80
	1	2	3	4		4	3	2	1
	ID					IS			

De gemiddelde NUG-scores en de getallen voor de NUG-gevoeligheid zijn ontleend aan de resultaten van 149 onderzoeken (4 x 31 en 1 x 25 is 149). De mate van NUG-gevoeligheid van de diverse scoringsplaatsen vertoont veel overeenkomst met die van fig.V-3.

#### 3.2.2 Het voorkomen van NUG afhankelijk van leeftijd en geslacht.

De tabel V-7 bevestigt de resultaten van het eerste longitudinale onderzoek: het meest frequent voorkomen van NUG in de leeftijdsgroep van 150 tot 240 dagen en uitschieters met hoge scores komen alleen bij vrouwelijke dieren voor.

Tabel V-7. NUG-scoreverloop met de leeftijd (onderzoek 2).

mannelijke dieren						vrouwelijke dieren					
leeftijdsklasse						leeftijdsklasse					
94	125	156	181	209		94	125	156	181	209	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
124	155	180	208	239		124	155	180	208	239	
hond						hond					
7001	0	1	0	0	x	7002	0	0	0	0	0
7003	0	1	0	1	0	7004	0	1	0	0	0
7005	0	0	0	0	0	7006	0	0	0	0	2
7007	0	2	0	1	x	7008	0	0	0	0	0
7009	0	0	0	3	x	7010	0	0	1	5	14
7011	0	0	2	0	3	7012	0	0	0	0	1
7013	0	0	1	0	0	7014	0	0	0	7	6
7015	0	0	0	0	4	7016	0	2	0	1	0
7017	0	0	0	0	x	7018	0	4	19	19	35
7019	0	0	0	0	0	7020	0	0	0	0	3
7021	0	0	0	6	4	7022	0	0	6	0	0
7023	0	0	7	7	x	7024	0	0	5	2	2
7025	0	0	0	0	3						
7027	0	0	0	0	3						
7029	0	0	2	1	1						
7031	0	0	0	1	1						
7033	0	0	0	0	x						
7035	0	0	0	3	5						
7037	0	0	0	1	0						

x = geen waarneming

### 3.2.3 Mogelijke besmetting door zieke dieren.

In tabel V-8 zijn de getallen gegeven, die uitsluitel kunnen geven over de mogelijkheid van directe besmetting door een zieke hond of over de invloed van de kooi.

Op het eerste scoringstijdstip is de som van de NUG-scores op de 10 plaatsen waar NUG het meest voorkomt (zie fig. V-2 en V-4) bij alle dieren 0. Op tijdstip 2 worden er bij enkele dieren ontstekingen geconstateerd. Wanneer de medebewoners van een kooi waarin een ziek dier zit vervolgd worden, dan vertonen die honden niet meer of heftiger ontstekingsverschijnselen dan de anderen die niet met de mogelijke besmetter in aanraking zijn geweest. Enkele voorbeelden mogen als illustratie dienen:

Bij onderzoek 2 scoort hond nr. 18 een totaal van 4. De andere kooibewoners 20, 31 en 37 zijn op tijdstip 3 nog steeds ontstekingsvrij, hoewel 20 en 37 nog steeds bij nr. 18 zitten, die zelf een veel uitgebreidere ontsteking gekregen heeft. Op tijdstip 4 zijn hond nr. 04 en 20 nog steeds gezond, terwijl 31 en 37 op 1 plaats een lichte aandoening hebben die bij nr.37 ook weer verdwenen is op tijdstip 5. Wanneer 2 andere dieren met hoge scores op tijdstip 3, nr. 22 met 6 en nr. 23 met 7, vervolgd worden, is een zelfde soort patroon te zien: geen duidelijke besmetting van de andere dieren in dezelfde kooi, maar zelfs een teruglopen naar 0 bij nr. 22.

Ook terugkijkend vanuit tijdstip 5, waar nr.10 een hoge score heeft, is er geen lijn in te ontdekken.

### 3.2.4 Mogelijke invloed van de kooi.

Uit tabel V-8 komt naar voren, dat er geen enkele kooi aan te wijzen is waar meer afwijkingen voorkomen of vanwaar een groot aantal zieke dieren komt. Bij deze groep van 31 honden zijn er over een periode van 4 maanden geen aanwijzingen gevonden dat de ene hond de andere besmet en ook niet dat de ziekte in bepaalde hokken meer voorkomt dan in andere.

Tabel V-8. Verdeling van de onderzochte dieren over de kooien en de totale NUG-score per dier.

		hond NUG*		hoknummer											
		nr	1	3	4	5	6	7	8	12	13	14	15	16	
tijd- stip	dag	1	0			01 0	03 0			02 0	13 0	06 0	19 0	20 0	
						05 0	07 0			04 0	14 0	12 0	21 0	22 0	
						11 0	08 0			10 0	15 0	18 0	23 0	24 0	
						17 0	09 0			29 0	37 0	25 0	27 0	33 0	
						35 0	16 0					31 0			
-----															
2	28					03 1	07 2			01 1	02 0	06 0	04 1	18 4	
						05 0	08 0			10 0	13 0	12 0	21 0	20 0	
						11 0	09 0			22 0	14 0	23 0	24 0	31 0	
						17 0	16 2			29 0	15 0	25 0	27 0	37 0	
						19 0	35 0					33 0			
-----															
3	63			07 0	03 0	01 0	06 0	13 1	04 0						
				08 0	05 0	02 0	12 0	21 0	18 19						
				09 0	10 1	15 0	14 0	24 5	20 0						
				16 0	11 2	17 0	25 0	27 0	37 0						
				35 0	19 0	22 6	33 0	31 0							
-----															
4	84			07 1	03 1	01 0	06 0	13 0	04 0						
				08 0	05 0	02 0	12 0	21 7	18 19						
				09 3	10 5	15 0	14 7	24 2	20 0						
				16 1	11 0	17 0	25 0	27 0	37 1						
				35 3	19 0	22 0	33 0	31 1							
-----															
5	112	05 0	06 2	03 0	02 0			11 3	18 35						
		21 4	08 0	10 14	04 0			24 2	20 3						
		.	14 6	13 0	12 1			27 3	.						
		.	16 0	19 0	15 4			31 1	.						
		.	35 5	25 3	22 0			37 0	.						
-----															
				.	29 1			.							

hondnummer: 05 betekent 7005 enz.

. betekent: niet-gemeten hond, aanwezig in het hok.

\* NUG-score: som over de 10 meest NUG-gevoelige plaatsen in de bek  
(zie fig. V-3).

lege vakken: op dat tijdstip geen hond in betreffende hok.

N.B. Percentage geconstateerde NUG-positieve situaties: 28%.



De gegevens uit het eerste longitudinale onderzoek bevestigen een aantal bevindingen uit de transversale inventarisatie. Het voorkomen per plaats en de gemiddelde scoringswaarde laten zien dat NUG meer in de distale gebieden voorkomt en dat daar de hoogste scores te vinden zijn. Anatomische verhoudingen zouden hiervoor een verklaring kunnen zijn (zie hoofdstuk IV.4). Ook het tweede longitudinale onderzoek vertoont dezelfde onderlinge verhoudingen van de gemiddelde scores per locatie. Door de hogere gemiddelde score lijkt NUG bij de vrouwelijke dieren vaker of heftiger voor te komen dan bij de mannelijke dieren. Statistisch gezien is er echter geen verschil. Er is op dit ogenblik ook geen reden om te veronderstellen dat er een verschil zou moeten zijn.

Het fluctuerende beeld, dat ook bij mensen te zien is (Baer en Benjamin 1974), neemt met de leeftijd af. Het ziet er naar uit dat er 2 mogelijkheden zijn voor het uiteindelijke verloop:

- als het een niet al te heftige ontsteking betreft, verdwijnt het ziektebeeld na enige tijd.
- als het een ver gevorderd ontstekingsbeeld is, kan het destructieproces zich verder uitbreiden.

De laatste vorm is alleen bij vrouwelijke dieren gevonden.

In de leeftijdsperiode tussen 6 en 9 maanden worden er de meeste afwijkingen gevonden. Deze periode valt in het eerste onderzoek ongeveer samen met de zomer. Een seizoeninvloed zou daarom niet direkt verworpen moeten worden. In het tweede deel waarbij de meeste scoringen in dezelfde leeftijdsperiode vallen, blijkt deze periode in de laatste drie maanden van het jaar te liggen. Een seizoeninvloed moet daarom hoogst onwaarschijnlijk worden geacht.

Hoewel bij mensen nooit aangetoond is, dat er bij NUG direkt besmettingsgevaar is noch via de medemens, noch via gebruiksvorwerpen of behuizing, moet deze mogelijkheid bij beagles toch niet uitgesloten worden. Er is uit dit onderzoek echter gebleken, dat een ziek dier de medebewoners van een kooi niet besmet, noch dat in een bepaalde kooi de ziekte meer voorkomt dan in andere.

Dat op tijdstip 4 en 5 veel NUG in alle kooien wordt gezien in vergelijking met voorafgaande tijdstippen duidt mogelijk op een leeftijdseffect. Het niet kunnen vaststellen van een bron van besmetting is een bevestiging van de gegevens uit humane studies (King 1943, Stammers 1944, Wilkie 1945, Carter en Ball 1953).

Bij het ontstaan van NUG bij beagles zal dan ook eerder aan de individuele verschillen tussen de dieren gedacht moeten worden dan aan besmetting.

## 5 Samenvatting.

In dit hoofdstuk is een beschrijving gegeven van 2 longitudinale onderzoeken. De resultaten bevestigen dat er bepaalde plaatsen in de bek gevoeliger zijn voor het ontstaan van NUG dan anderen. De afwijking wordt het meest in de leeftijdsperiode van 6 tot 9 maanden gevonden en er zijn geen geslachtsverschillen met betrekking tot het optreden van NUG aan te tonen. In het voorliggende materiaal zijn geen aanwijzingen te vinden dat er sprake is van besmetting van een hond naar een andere of vanuit een bepaalde kooi.

## 1 Inleiding.

In hoofdstuk II (2.2 en 2.3) is een literatuuroverzicht gegeven van het voorkomen van acute gingivale afwijkingen bij honden en enkele min of meer succesvolle pogingen om dit soort afwijkingen te induceren. De meeste opvallende vermeldingen zijn het spontaan optreden van dergelijke afwijkingen bij een kolonie beagle honden (Strasser en Brunk 1971) en het opwekken door middel van bandering van acute ulcererende lesies door Berke (1961), die deze ontsteking ook kon overbrengen op andere honden. Niet vermeld wordt hoe de overbrenging plaats vond, maar aangenomen kan worden, dat necrotisch materiaal van de geïnfecteerde plaats direkt in de bekken van gezonde honden gebracht werd. In een beperkte studie in het Centraal Dierenlaboratorium van de Katholieke Universiteit te Nijmegen werd geprobeerd om door besmetting bij gezonde beagles acute infecties op te wekken. De wijzen van besmetting waren: de plaatsing van een gezonde en zieke hond in een kooi, directe overenting van debris van NUG-defecten met behulp van een pocketsonde of via de applicatie van een suspensie van het debris in gereduceerde transportvloeistof. Deze inductiepogingen hadden geen succes. In het laboratorium, waar de eerder onderzochte beagle kolonie van afkomstig was\*, werd waargenomen dat honden, die met het corticosteroïd Kenacort A40 van Squibb behandeld werden, ontstekingen aan de gingiva ontwikkelden.

Corticosteroïden zijn hormonen afkomstig uit de bijnier, waarvan er velen ook synthetisch gemaakt kunnen worden. Het Kenacort<sup>(R)</sup> behoort tot de glucocorticoïden. Het wordt slechts langzaam geresorbeerd en intraarticulair vindt een goede depotvorming plaats. Het gevolg is dat er over een lange periode (bij mens 2 à 4 weken) kleine hoeveelheden in circulatie terecht komen, waardoor er een constante, langdurende werking kan plaatsvinden.

Een belangrijke eigenschap van glucocorticoïden is de onder-

\* Organon, International B.V. Oss.

drukking van de ontstekingsreacties en van immuunverschijnselen. De onderdrukking van de ontstekingsreactie komt tot stand via de bevordering van de vasoconstrictie, stabilisering van de lysosomenmembraan, verminderde aanmaak van kininen en de belemmering van de vorming van granulatieweefsel. De onderdrukking van de immuunverschijnselen wordt veroorzaakt door het lytisch effect op de lymphocyten en de onderdrukking van de cellulaire reactiviteit. Onderdrukking van deze reacties kan van belang zijn wanneer de reacties heftig of niet doelmatig zijn, bijv. een auto-immuun reactie. Wanneer een reactie wel doelmatig is, bijv. als reactie tegen pathogene micro-organismen, is de onderdrukking van deze verdedigingsmechanismen ongewenst en kan leiden tot complicaties. Cost (1977) geeft een overzicht over de toepassing en complicaties van corticosteroiden therapie.

Deze ontstekingen bij met Kenacort<sup>(R)</sup> behandelde dieren, bleken in klinisch opzicht hetzelfde als die van de spontaan optredende NUG. Het niet kunnen induceren van de afwijking bij gezonde dieren en het gegeven over een mogelijke invloed van bepaalde corticosteroiden op het ontstaan van ontstekingen, zijn goede uitgangspunten voor de aanpak van de vraagstelling uit hoofdstuk III.9, betreffende inductie van NUG.

Deze uitgangspunten leidden tot een experiment, waarin beide factoren -zowel de beënting als de corticosteroiden- gecombineerd zouden kunnen worden.

De hypothese was dat beide factoren afzonderlijk geen NUG kunnen veroorzaken maar dat òn door de onderdrukking van ontstekingsreacties met corticosteroiden òn door de aanwezigheid van potentieel pathogene micro-organismen er wel kans op het ontstaan van NUG bestaat.

## 2 Materiaal en methoden.

### 2.1 Honden.

Voor dit experiment werden 6 beagles ingezet, allen ruim 2 jaar oud, die beschikbaar gesteld werden door het Centraal Dierenlaboratorium. Drie honden a, b en c vormden de experimentele groep; d, e en f waren de controle dieren.

## 2.2 Corticosteroïd.

Om een depot te creëren, waardoor een langdurige werking zou kunnen ontstaan, werd het corticosteroïd, Kenacort<sup>(R)</sup> A40, intraarticulair in het kniegewricht van een van de achterpoten geïnjecteerd. De dosering was per keer 1 ml, waarin 10 mg Kenacort.<sup>(R)</sup>

## 2.3 Debris.

Debris om de experimentele groep te beënten werd verkregen van de meest aangetaste plaatsen van een dier uit de voormelde kolonie, dat NUG spontaan gekregen had. Met een pipet werd het debris uit de defecten gehaald en direkt overgebracht in een reageerbuis met 5 ml Reduced Transport Fluid (Syed en Loesche 1972). Binnen een uur na het verzamelen van dit materiaal kon de beënting plaatsvinden. De beënting vond plaats door de suspensie aan iedere zijde in de omslagplooï van de onderkaak te gieten en met de wangen langs de molaren te wrijven, waardoor het materiaal langs de gingiva verspreid werd, zonder de gingiva te traumatiseren.

## 2.4 Behandelingsschema.

Tabel VI-1 geeft een overzicht van de behandeling van twee groepen. In fase 1 van het onderzoek was groep I (honden a, b en c) de experimentele groep en groep II (honden d, e en f) de controlegroep. Tijdens de fase 2 fungeerde groep II als experimentele groep en groep I als controle. Om een langdurige werking van het corticosteroïd te krijgen werd 4 maal om de 2 weken geïnjecteerd, zowel bij de experimentele groep als bij de controle groep: op dag 0, 14, 28 en 42. De experimentele groep kreeg op dag 7 en 21 materiaal uit de necrotische lesies toegediend. Vanaf dag 15 vonden wekelijks NUG-scoringen plaats. Aan het einde van het eerste deel van het onderzoek werden de honden onder narcose gebracht met natriumpentobarbital\*. Een grondige reiniging van de elementen en de NUG-defecten werd uitgevoerd met ultrasone reinigungsapparatuur (Cavitron, model 700-IIB, tip P10), waarna het genezingsproces nog 2 maanden werd vervolgd, tot dag 162. Na 60 dagen werd het experiment

\* Narcovet<sup>(R)</sup>. Apharma Arnhem.

Tabel VI-1. Behandelingsschema van het inductieëxperiment.

FASE 1	Groep I hond a,b,c		Groep II hond d,e,f		
dag	toediening Kenacort	beënting	toediening Kenacort	beënting	scoring
0	+		+		+
7		+			
14	+		+		
15					+
21		+			+
27					+
28	+		+		
34					+
42	+*		+		+
49					+
56					+
77					+
97**					+
105					+
124					+
155					+
162					+

FASE 2, na 60 dagen.

0	+	+		+
7			+	
14	+	+	+	+
21				+
28	+	+		+
39				+
43				+
53				+

\* hond a geen Kenacort op dag 42.

\*\*scaling van de honden op dag 97.

opnieuw gestart volgens hetzelfde tijdschema maar met omgekeerde onderzoeksgroepen. De controle groep uit het eerste deel werd experimentele groep en andersom.

Beide groepen kregen op dag 0, 14 en 28 het corticosteroïd en groep II, de experimentele groep, werd op dag 7 en 14 beënt met debris afkomstig van een zieke hond.

### 3 Resultaten.

Tabel VI-2. Som van de NUG-scores per bek op verschillende tijdstippen van het inductieonderzoek.

#### FASE 1

dag	hond a	hond b	hond c	hond d	hond e	hond f
0	0	0	0	0	0	0
15	2	2	2	0	0	0
21	10	2	2	0	0	0
27	13	7	4	0	0	0
34	14	8	4	0	0	1
42	13	9	5	0	0	0
49	13	8	6	0	0	0
56	9	7	8	0	0	0

#### FASE 2

0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	2
21	0	1	0	0	5	3
28	0	4	1	0	4	5
39	3	5	1	1	3	7
43	5	3	0	4	4	11
53	4	6	0	2	6	9

In tabel VI-2 zijn de resultaten verzameld van beide fasen van het inductieonderzoek.

In fase 1 wordt door beënting van debris NUG opgewekt bij ieder van de met Kenacort<sup>(R)</sup> behandelde dieren in de experimentele groep. De toediening van Kenacort<sup>(R)</sup> alleen veroorzaakt geen NUG bij de controle dieren.

Tabel VI-3 laat het verloop van de NUG-scores bij de dieren uit de experimentele groep tijdens en na fase 1 zien.

Tabel VI-3. Verloop van de NUG-scores bij de experimentele groep (beënting en Kenacort toediening) in fase 1.

dagen	15	21	27	34	42	49	56	77	97	105	124	155	162
hond a	2	10	13	14	13	13	9	4	7	4	2	1	0
hond b	2	2	7	8	9	8	7	9	8	4	4	4	0
hond c	2	2	4	4	5	6	8	8	3	2	2	1	0
gemid.	2	5	8	9	9	9	8	7	6	3	3	2	0

↑  
 laatste  
 Kenacort<sup>(R)</sup>  
 toediening

↑  
 scaling

Na de laatste Kenacort<sup>(R)</sup> toediening op dag 42 blijven de NUG-scores eerst op hetzelfde niveau en nemen dan langzaam af. Na een scaling op dag 97 nemen de acute ontstekingsverschijnselen verder af en zijn na ongeveer 2 maanden op dag 162 volledig verdwenen. Deze toestand werd tot fase 2 van het experiment gehandhaafd. Een herhaalde toediening van Kenacort<sup>(R)</sup> in fase 2 bij eerder beënte dieren doet de NUG herleven. (tabel VI-2)

Bij de voordien nog onbeënte dieren (groep II) wordt in de twee-



de fase NUG opgewekt door beënting en toediening van Kenacort<sup>(R)</sup>. De NUG-score ligt op hetzelfde niveau als bij de corresponderende dieren (groep I) in fase 1 het geval was.

#### 4 Discussie.

Door middel van besmetting is het niet gelukt NUG op te wekken in gezonde honden. Het spontaan optreden van NUG bij sommige dieren (hoofdstuk III) lijkt te wijzen op een verhoogde vatbaarheid van deze dieren voor deze ontsteking. Deze gevoeligheid voor NUG zou een gevolg kunnen zijn van een algemene en/of lokale weerstandsverlaging (zie hoofdstuk III.7).

Weerstandsverlaging kan een gevolg zijn van ziekten, vermoeidheid te weinig voedsel of stress. Men kan weerstandsverlaging ook opwekken door farmacologische ingrepen. Het idee om bij honden weerstandsverlaging op te wekken door hen lange tijd in tredmolens te zetten, slaap te onthouden, te weinig voedsel te geven of onder enige andere vorm van stress te plaatsen was niet de meest voor de hand liggende keuze. Bovendien waren er indicaties dat de combinatie van Kenacort<sup>(R)</sup> en een bepaalde microflora tot NUG-defecten kon leiden.

De keuze viel op deze methode, ondanks het mogelijke optreden van ongewenste neveneffecten. De herhaalde toediening van Kenacort<sup>(R)</sup> veroorzaakt een weerstandsverlaging. De continue aanwezigheid van het corticosteroid kan lokaal een klimaat scheppen waarin bacteriën uit debris van necrotische defecten, die op de gingiva van onbehandelde dieren geen invloed kunnen uitoefenen, nu wel destructieve processen in de gingiva op gang kunnen brengen.

De resultaten van de eerste fase tonen dat Kenacort<sup>(R)</sup> en debris een acute ontsteking induceren; alleen Kenacort<sup>(R)</sup> of debris veroorzaakt geen NUG. De meest aannemelijke verklaring is het anti-inflammatoire effect van corticosterpiden en de onder deze omstandigheden tot uiting komende pathogene eigenschappen van lokale microflora. Wanneer door het Kenacort<sup>(R)</sup> weerstandsverlaging is opgewekt kunnen bepaalde bacteriën acute weefseldestructie veroorzaken. Het lijkt erop, dat deze bacteriën bij onbehandelde honden niet aanwezig zijn, want de honden d, e en f vertonen in fase 1 geen NUG verschijnselen.

De recidieven die tijdens fase 2 bij de honden a, b en c optreden kunnen wijzen op een in de eerste fase geïnduceerde verandering van de bacterieflora. Wanneer de werking van het corticosteroïd is verdwenen, komt de aanwezigheid van deze microflora niet tot uiting in de vorm van ontstekingsverschijnselen. Wordt het afweermechanisme opnieuw verlaagd, dan blijkt dat de nog aanwezige flora in staat is deze verschijnselen opnieuw op te wekken. De potentieel pathogene microflora of een deel ervan lijkt aldus in staat om te overleven in een milieu waar op dat ogenblik geen acute ontstekingsverschijnselen zijn. Hoe lang een dergelijke flora zich kan handhaven is niet bekend.

Op deze manier is ook het optreden van NUG te verklaren bij de honden die in de inleiding (VI.1) genoemd werden. Het is niet uitgesloten dat die honden vroeger al lichte vormen van acute ontstekingen hadden doorgemaakt of op andere wijze besmet waren, zonder dat dit klinisch tot uiting gekomen was.

Bij het verloop van NUG na inductie lijkt het dat het ziekteproces vrij constant blijft of dat er een lichte verbetering optreedt. Pas nadat er een grondige mechanische reiniging heeft plaatsgevonden treedt er een duidelijke verbetering op. Dat deze verbetering toch nog enige tijd in beslag neemt, kan wellicht verklaard worden door het achterwege blijven van verdere mondhygiënische maatregelen.

Bij de mens zou het optreden van recidieven (I.4.1.9) gedeeltelijk verklaard kunnen worden door het gevestigd blijven van de pathogene microorganismen.

## 5 Samenvatting.

In dit hoofdstuk is een experiment beschreven bij beagle honden waarin met behulp van Kenacort<sup>(R)</sup> en debris afkomstig van ontstoken plaatsen NUG geïnduceerd is. De resultaten tonen aan dat ongeveer 2 weken na het toedienen van Kenacort<sup>(R)</sup> en microorganismen NUG-defecten waargenomen kunnen worden. Wordt alleen Kenacort<sup>(R)</sup> toegediend, dan treden deze acute ontstekingen niet op. Het is waarschijnlijk dat pathogene microorganismen zich enige tijd in een hondenbek zonder klinisch waarneembare acute ontstekingsverschijnselen kunnen handhaven en bij weerstandsverlaging

aanleiding kunnen geven tot recidieven.

NUG bij honden kan beschouwd worden als een microbiële aandoening, die onder bepaalde omstandigheden besmettelijk kan zijn. De mechanische reiging van de ontstoken gebieden bevordert het genezingsproces.

## HOOFDSTUK VII

### MICROSCOPISCH ONDERZOEK NAAR BACTERIEDICHTHEDEN OP PLAATSEN MET EN ZONDER NUG.

#### 1 Inleiding.

Er zijn aanwijzingen dat bacteriën een rol spelen in het NUG-proces (hoofdstuk I.9.2). NUG-lesies reageren snel op antibiotica therapie. Niet duidelijk is of bacteriën de initiële dan wel de onderhoudende factor zijn van het necrotische defect. Het is evenmin bekend of specifieke bacteriën een rol spelen. Bij de mens worden verschuivingen binnen de microflora naar relatief meer spirocheten en fusiforme bacteriën waargenomen (Blake 1968). Op plaatsen grenzend aan NUG-defecten vond Listgarten (1965) spirocheten die omschreven werden als "large".

Een microscopisch bacteriologisch onderzoek kan dienen als richtingsbepaling bij de isolatie en identificatie van mogelijke pathogene microorganismen. Er werd besloten tot een microscopisch onderzoek waarin de lokale microflora van plaatsen in honden, waarbij NUG klinisch gediagnostiseerd was, vergeleken werd met die van klinisch gezonde plaatsen (hoofdstuk III.9). Morfologische kenmerken en gramkleuring zouden als criteria dienen.

Twee groepen beagles werden in het bacteriologisch onderzoek betrokken, de groep uit het transversale onderzoek (VII.2) en de groep uit het inductie-onderzoek (VII.3).

#### 2 Bacteriologische aspecten van het transversale onderzoek.

##### 2.1 Vraagstelling.

Bij de bestudering van de bacteriologische aspecten van de dieren uit het exploratieve onderzoek, werd de nadruk gelegd op twee vragen:

- op welke manier zijn de microscopische beoordelingen van de bacterievormen te correleren met de klinische verschijnselen?
- zijn er kwantitatieve verschillen in samenstelling van de bacterieflora van NUG-negatieve en NUG-positieve plaatsen?

## 2.2 Materiaal en methoden.

De twaalf beagles voor de globale metingen van het eerste transversale onderzoek (hoofdstuk IV.2.1.1) werden bacteriologisch onderzocht. Monsters, zowel sub- als supragingivaal, werden van alle plaatsen genomen, die ook klinisch gescoord waren. Subgingivale monsters of monsters uit het defect werden genomen met een 1  $\mu$ m micropipet.\* De zuigerstaaf omgeven door een glascapillair werd onder de gingiva in de sulcus of in het defect gebracht en door de zuiger te verschuiven werd het monster opgezogen. Met een sikkelvormige tandheelkundige sonde werd een klein supragingivaal monster van het element geschraapt. Alle monsters werden direct uitgespreid op objectglaasjes in een druppel steriel fysiologisch zout, aan de lucht gedroogd, boven een vlam gefixeerd en gekleurd volgens Gram. Op deze preparaten werd de vorm van de bacteriën beoordeeld met doorvallend licht bij een vergroting van 1000 x. In geval van twijfel werd de vorm tevens gecontroleerd met behulp van fasecontrast microscopie.

De bacteriën werden ingedeeld in verschillende klassen, bestaande uit grampositieve en gramnegatieve cocci, staven en filamenten, en daarnaast vibrio's en spirocheten. Ook werd getracht een beoordeling te geven van niet homogene verdunningen, d.w.z. van samengeklonterde bacteriën.

De maat voor de bacteriedichtheid was een schatting met de waarden 0 = geen, 1 = weinig en 2 = veel. Voor alle vormen is getracht dezelfde relatieve maat te gebruiken. Een uitzondering is gemaakt voor de spirocheten, waarvoor een andere maat gebruikt werd, omdat deze in zeer grote aantallen aanwezig waren.

Per monster werden vijf willekeurig gekozen velden beoordeeld. Het voorkomen van ketens werd in verband met hun afmetingen per monster slechts éénmaal beoordeeld. Van 115 gezonde plaatsen en 26 zieke plaatsen, waarvan klinische scores beschikbaar waren, werden monsters beoordeeld.

## 2.3 Statistische methoden.

Om enig inzicht te krijgen in de samenhang tussen NUG-lesies en scoringen voor bacteriedichtheid is eerst een exploratieve

\* Scientific manufacturing industry.

analyse voor de supragingivale` en subgingivale gegevens uitgevoerd.

De bacterieflora van de gezonde plaatsen, waarvan alle gegevens aanwezig waren (124 supragingivaal en 115 subgingivaal) werd vergeleken met de flora van andere plaatsen die een NUG-scoring  $> 0$  hadden (26 supragingivaal en 26 subgingivaal).

Voor deze vergelijking kunnen de scores van de bacteriedichtheid 0 = geen, 1 = weinig en 2 = veel, op verschillende manieren verwerkt worden.

Identificeert men de scores 1 en 2, weinig en veel, en worden deze tegenover score 0, geen, gesteld, dan verkrijgt men informatie of een bepaalde bacterievorm wel of niet in een gezichtsveld gezien wordt.

De aanwezigheidsfrequentie van een bacterievorm in de 5 waarnemingen van een monster wordt bepaald door het aantal malen score  $\geq 1$ . Op deze manier ontstaan 6 categorieën : 0x, 1x, 2x, 3x, 4x of 5x score  $\geq 1$  (tabel VII-5). Per bacterievorm is de verdeling van de monsters over de 6 categorieën berekend. Met de Wilcoxon-test voor twee steekproeven is onderzocht of de verdeling van de monsters over de 6 categorieën gelijk is voor de plaatsen met en zonder NUG. De tabellen zijn bovendien herleid tot 2x 2 tabellen aan welke een chi-kwadraat toets is uitgevoerd.

Indien niet de scores 1 en 2 maar de scores 0 en 1 worden geïdentificeerd en gesteld tegenover score 2 dan verkrijgt men een indruk of een bepaalde bacterievorm in grote hoeveelheden voorkomt in een monster.

Het voorkomen van grote hoeveelheden van een bacterievorm wordt bepaald door de frequentie van score 2 in de monsters. De aldus verkregen verdelingen zijn weer met behulp van de toets van Wilcoxon vergeleken. Na herleiding tot 2 x 2 tabellen is er een vergelijking gemaakt van de verdelingen met behulp van de chi-kwadraat toets.

Er zijn aan het voorgaande een tweetal bezwaren verbonden: op de eerste plaats zijn de bacteriedichtheden niet geteld maar geschat. Het staat niet vast hoeveel gewicht er aan score 1, weinig, en score 2, veel, gegeven moet worden; met andere woorden hoeveel maal score 1 gelijk is aan score 2 bij de beoordeling van een monster. Het tweede bezwaar is, dat er een vergelijking is gemaakt tussen de zieke en de gezonde plaatsen in de

groep van 12 honden zonder rekening te houden met de mogelijke invloed van leeftijdsverschillen, geslacht, kooi, plaats in de bek en soort element.

Om tegemoet te komen aan het eerste bezwaar is het effect bestudeerd van het variëren van het gewicht van score 1 en score 2. Als er 3 scoringsmogelijkheden zijn (0, 1 of 2) en er per monster 5 maal gescoord wordt zijn er 21 combinaties mogelijk (tabel VII-1).

Tabel VII-1. Mogelijke bacteriescores en de invloed van verschillende gewichtsfactoren op de volgorde.

Sco- rings- uitkomst				I	II	III	IV	V	VI	VII
				g w v*	g w v	g w v	g w v	g w v	g w v	g w v
	geen	weinig	veel	0 0 1	0 1 1	0 1 2	0 1 3	0 1 4	0 1 5	0 1 6
1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	4	1	0	0	1	1	1	1	1	1
3	4	0	1	1	1	2	3	4	5	6
4	3	2	0	0	2	2	2	2	2	2
5	3	1	1	1	2	3	4	5	6	7
6	3	0	2	2	2	4	6	8	10	12
7	2	3	0	0	3	3	3	3	3	3
8	2	2	1	1	3	4	5	6	7	8
9	2	1	2	2	3	5	7	9	11	13
10	2	0	3	3	3	6	9	12	15	18
11	1	4	0	0	4	4	4	4	4	4
12	1	3	1	1	4	5	6	7	8	9
13	1	2	2	2	4	6	8	10	12	14
14	1	1	3	3	4	7	10	13	16	19
15	1	0	4	4	4	8	12	16	20	24
16	0	5	0	0	5	5	5	5	5	5
17	0	4	1	1	5	6	7	8	9	10
18	0	3	2	2	5	7	9	11	13	15
19	0	2	3	3	5	8	11	14	17	20
20	0	1	4	4	5	9	13	17	21	25
21	0	0	5	5	5	10	15	20	25	30

\* g, w, v = "geen", "weinig", "veel".

Het gewicht dat men aan score 1 en score 2 geeft, bepaalt de volgorde van deze combinaties, m.a.w. de optellingen van "geen", "weinig" en "veel" zullen met wisselende waarden voor "weinig" en "veel" dikwijls een andere uitkomst geven; daarmee verandert ook de volgorde van de 21 mogelijke combinaties.

Maat 1, 001, betekent dat er zowel aan "geen" als "weinig" geen waarde wordt toegekend, aan "veel" wel. Bij maat II, 011, wordt aan "weinig" en "veel" een even groot gewicht toegekend; maat III, 012, houdt in, dat "veel" 2x zo zwaar weegt als "weinig"; tenslotte maat VII, 016, betekent, dat "veel" 6x zo zwaar weegt als "weinig". Wordt nog meer gewicht aan "veel" gegeven, dan zal de rangorde niet verder veranderen.

Tabel VII-2. Correlatie (Spearman) tussen de volgorden van 7 maten voor bacteriedichtheid.

maten voor bact.dichth.								
		I	II	III	IV	V	VI	VII
	gew.fact. voor g w v*	001	011	012	013	014	015	016
I	001		0,47	0,85	0,93	0,96	0,97	0,98
II	011	0,47		0,85	0,75	0,69	0,65	0,64
III	012	0,85	0,85		0,98	0,96	0,95	0,94
IV	013	0,93	0,75	0,98		1,00	0,99	0,99
V	014	0,96	0,69	0,96	1,00		1,00	1,00
VI	015	0,97	0,65	0,95	0,99	1,00		1,00
VII	016	0,98	0,64	0,94	0,99	1,00	1,00	

\* g, w, v = "geen", "weinig", "veel".



Afhankelijk van het gewicht dat aan "veel" gegeven wordt kunnen zo zeven maten voor de bacteriedichtheid aangeven. De onderlinge samenhang van deze zeven maten is onderzocht door de Spearman correlaties te berekenen (tabel VII-2). Het blijkt dan dat de maten IV, V, VI en VII onderling sterk gecorreleerd zijn ( $r \geq 0,99$ ), hetgeen betekent, dat ten aanzien van de volgorde van beoordeling het weinig verschil maakt of "veel" 3x zo zwaar weegt als "weinig" of dat "veel" meer dan 3x zo zwaar weegt. In beide gevallen worden immers nauw verwante volgorden in bacteriedichtheden verkregen.

De maten I, II, III en IV zijn voldoende voor een representatieve overdekking van alle mogelijkheden.

Aan het tweede bezwaar is tegemoet gekomen door een methode te zoeken die zoveel mogelijk storende factoren elimineert. Dit is gebeurd door paren elementen uit te zoeken, die symmetrisch in dezelfde bek voorkomen, maar een verschillende NUG-score hebben ("matched sample method"). Er zijn 15 paren gevonden die aan deze voorwaarden voldoen (tabel VII-3).

Als er geen verband is tussen de bacterieflora en NUG, dan mag verwacht worden, dat de samenstelling van de bacterieflora in een symmetrisch paar met ongelijke NUG-scores gelijk is. Is er wel verband dan is het in eerste instantie aannemelijk om te veronderstellen, dat de bacteriedichtheid van een bepaald type bacterie in het algemeen het grootst is bij het element met de hoogste NUG-score.

Voor ieder type bacterie en de bacteriedichtheidsmaten I, II, III en IV is met behulp van de tekentoets eenzijdig nagegaan of de bacteriedichtheid in het algemeen het grootst is bij het element met de hoogste NUG-score. Paren met eenzelfde bacteriedichtheid zijn bij de vergelijking buiten beschouwing gelaten.

Tabel VII-3. Symmetrische paren scoringsplaatsen met ongelijke  
NUG-score.

hond	scoringsplaats	NUG-scores op de sym- metrische plaatsen	
1	2 Inf.	0	1
1	3 Inf.	0	1
3*	2 Inf.	2	3
3	3 Inf.	3	5
3	4 Inf.	0	2
3	2 Sup.	0	2
4	1 Sup.	0	1
4	2 Sup.	0	2
4	2 Inf.	1	2
5	1 Sup.	0	1
6	2 Inf.	1	2
6	3 Inf.	2	3
8	1 Sup.	0	1
9**	2 Sup.	0	1
10	2 Inf.	0	2
10	1 Inf.	0	4

\* bacteriescores van het subgingivale monster zijn niet bekend.  
Deze scoringsplaats valt daarom weg bij de beoordeling van de  
subgingivale monsters.

\*\* bacteriescores van het supragingivale monster zijn niet bekend.  
Deze scoringsplaats valt daarom weg bij de beoordeling van de  
supragingivale monsters.

## 2.4 Resultaten.

Van de 192 mogelijke scoringsplaatsen (16 plaatsen bij 12 hon-  
den) konden er 176 gescoord worden. Bij 16 plaatsen was het ele-  
ment, waarvan distaal gescoord moest worden, afwezig (hoofdstuk  
IV.2.3). Een aantal bacteriële monsters kon niet beoordeeld wor-  
den, zodat uiteindelijk van 141 subgingivale en 150 supragingi-  
vale plaatsen de klinische en bacteriologische scores bekend  
waren.

Tabel VII-4. Aantal plaatsen waarvan de klinische en bacterio-  
logische scores bekend zijn.

	subgingivaal		supragingivaal	
	<hr/>		<hr/>	
mogelijke klinische scoringsplaatsen	192		192	
vervallen	16		16	
	<hr/>		<hr/>	
klinisch gescoord	176		176	
	<hr/>		<hr/>	
	NUG-neg.	NUG-pos.	NUG-neg.	NUG-pos.
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
mogelijke bacteriële scoringsplaatsen	147	29	147	29
vervallen	32	3	23	3
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
bacterieel en klinisch gescoord	115	26	124	26

### 2.4.1 De gescoorde bacterievormen.

De aanwezigheidsfrequentie van bacterievormen werd vergeleken  
voor plaatsen met en zonder NUG, waarbij de scores 1 en 2 geïden-  
tificeerd werden en tegenover score 0 gesteld werden.

Tabel VII-5 geeft als voorbeeld de aanwezigheidsfrequentie van  
een van de bacterievormen, in dit geval de spirocheten. De mon-  
sters van de NUG-negatieve en NUG-positieve plaatsen zijn voor  
subgingivaal en supragingivaal gerangschikt naar het aantal ma-

len score 1 en 2. In deze tabel wordt de frequentie van score 1 als volgt geïnterpreteerd:

0 x score $\geq 1$	nooit waargenomen,
1,2,3 of 4 x score $\geq 1$	niet altijd waargenomen,
5 x score $\geq 1$	altijd waargenomen in een monster.

Er worden indicaties voor verschillen gevonden tussen NUG-negatieve en NUG-positieve plaatsen bij de spirocheten, grampositieve coccen en vibrio's. Bij de overige vormen worden geen verschillen in bacteriescores waargenomen.

Tabel VII-5. Aanwezigheidsfrequentie van spirocheten bij identificatie van score 1 en 2.

frequentie van score $\geq 1$	subgingivaal		supragingivaal	
	NUG-neg.	NUG-pos.	NUG-neg.	NUG-pos.
0 x score $\geq 1$	12	0	15	0
1 x score $\geq 1$	10	0	8	1
2 x score $\geq 1$	8	1	6	1
3 x score $\geq 1$	14	3	7	0
4 x score $\geq 1$	12	7	17	1
<hr/>				
5 x score $\geq 1$	59	15	71	23
	115	26	124	26

In de tabellen worden vaak hoge frequenties in bepaalde categorieën gezien. Opmerkelijk zijn de "breekpunten" tussen de frequenties in de categorieën 5 maal score  $\geq 1$  en de frequenties in de overige categorieën. Voor de filamenten lagen de breekpunten tussen de categorieën 0 maal score  $\geq 1$  en 1 of meer maal score  $\geq 1$ . Worden deze tabellen op deze breekpunten herleid tot 2 x 2 tabellen en getoetst met de chi-kwadraat toets, dan verkrijgt men waarden zoals vermeld staan in tabel VII-6.

Tabel VII-6. Bacteriedichtheid in monsters van locaties met en  
zonder NUG bij identificatie van score 1 en 2.

bacterievorm	subgingivaal			supragingivaal		
	percentage*		$\chi^2$ -toets p-waarde	percentage*		$\chi^2$ -toets p-waarde
	NUG-neg	NUG-pos		NUG-neg	NUG-pos	
grampositieve coccen	13	35	0,02	21	38	0,10
gramnegatieve coccen	34	31	0,94	48	50	0,95
grampositieve staven	57	50	0,64	48	46	0,99
gramnegatieve staven	43	54	0,41	58	77	0,12
grampositieve filamenten	26	42	0,16	21	35	0,21
gramnegatieve filamenten	63	77	0,25	63	73	0,45
vibrio's	34	38	0,83	52	73	0,09
spirocheten	51	58	0,71	57	88	0,006

\* percentage monsters waarin 5 maal deze bacterievorm is waargenomen (score  $\geq 1$ ).

Significante verschillen worden gevonden voor de grampositieve coccen in de subgingivale monsters ( $p = 0,02$ ) en de spirocheten in de supragingivale monsters ( $p = 0,006$ ).

Kijkt men naar grote hoeveelheden van bacterievormen, identificatie van score 0 en 1 tegenover score 2, dan krijgt men tabellen, zoals VII-7, waarin de spirocheten weer als voorbeeld genomen zijn.

Tabel VII-7. Aanwezigheidsfrequentie van grote hoeveelheden spirocheten bij identificatie van score 0 en 1.

frequentie van score 2	subgingivaal		supragingivaal	
	NUG-neg.	NUG-pos.	NUG-neg.	NUG-pos.
0 x score 2	71	8	73	7
1 x score 2	11	3	12	1
2 x score 2	5	5	14	5
3 x score 2	10	6	6	4
4 x score 2	5	1	9	1
5 x score 2	13	3	10	8
	115	26	124	26

De frequentie van score 2 betekent:

0 maal score 2	nooit in grote hoeveelheden waargenomen
1,2,3 of 4 maal score 2	niet altijd in grote hoeveelheden waargenomen
5 maal score 2	altijd in grote hoeveelheden waargenomen

Ook wanneer de monsters op deze manier gerangschikt worden, ziet men "breekpunten" optreden, nu tussen de frequenties van de categorieën 0 maal 2 en de overigen. Deze gegevens werden eveneens herleid tot 2 x 2 tabellen en met de chi-kwadraat toets onderzocht. De resultaten hiervan zijn in tabel VII-8 gegeven.

Tabel VII-8. Bacteriedichtheid in monsters van locaties met en  
zonder NUG bij identificatie van score 0 en 1.

bacterievorm	subgingivaal			supragingivaal		
	percentage*		$\chi^2$ -toets p-waarde	percentage*		$\chi^2$ -toets p-waarde
	NUG-neg	NUG-pos		NUG-neg	NUG-pos	
grampositieve coccen	15	35	0,04	15	19	0,84
gramnegatieve coccen	17	23	0,61	27	42	0,17
grampositieve staven	9	15	0,50	6	12	0,51
gramnegatieve staven	23	38	0,19	43	58	0,24
grampositieve filamenten	6	15	0,23	0	4	0,39
gramnegatieve filamenten	10	23	0,11	4	15	0,08
vibrio's	24	35	0,41	46	62	0,22
spirocheten	38	69	0,008	41	73	0,006

\* percentage van de monsters, waarin tenminste 1 van de 5 maal een bepaalde bacterievorm in grote hoeveelheden is waargenomen (score 2).

Een significant verschil is te zien bij de grampositieve coccen in de subgingivale monsters ( $p = 0,04$ ). De spirocheten tonen significante verschillen zowel in subgingivale ( $p = 0,008$ ) als in supragingivale ( $p = 0,006$ ) monsters. Voor de overige vormen zijn geen verschillen te constateren.

#### 2.4.2 Overige niet gescoorde bacterievormen.

Microorganismen die buiten de waarnemingsklassen vielen waren niet nader geïdentificeerde ketens van microorganismen, 1 tot 1,5  $\mu\text{m}$  dik en 5 tot 7  $\mu\text{m}$  lang, die door het hele beeld liepen en simonsiellacellen.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden, dat er verschil in dichtheid bestaat van de lange ketens van staafvormige microorganismen op plaatsen met NUG vergeleken met NUG-negatieve plaatsen, noch voor de supra-, noch voor de subgingivale monsters.

Simonsiellacellen werden waargenomen op epitheelcellen, zowel in monsters van gezonde als van zieke plaatsen.

#### 2.4.3 Bacteriedichtheid bij symmetrische paren.

Tabel VII-9 geeft de resultaten van het onderzoek naar de bacteriedichtheid in symmetrische paren met ongelijke NUG-scores. De paren werden geselecteerd uit het hiervoor beschreven materiaal.

Er is nagegaan hoe vaak bij deze paren een bacterievorm in grotere aantallen voorkomt op de plaatsen met de hoogste NUG-score. De vergelijking werd gedaan bij vier maten voor bacteriedichtheid, waarbij de gewichtsfactoren voor de bacteriële scores "weinig" en "veel" varieerden (2.3). Voor de grampositieve coccen in de subgingivale monsters betekent het, dat bij maat I voor de bacteriedichtheid, er in 10 gevallen geen verschil wordt gevonden, bij 3 paren is er een hogere dichtheid op de plaats met de hoogste score en bij 2 paren wordt een hogere dichtheid gevonden op de plaats met de laagste NUG-score.

Bij de vergelijking van de bacteriedichtheid is uitgegaan van de veronderstelling, dat deze voor een bepaalde bacterievorm het grootst is bij het element met de hoogste NUG-score.

Bij de eenzijdige toetsing blijkt dat geen enkele bacterievorm vaker voorkomt op plaatsen met hoge NUG-scores dan op plaatsen met lagere scores.

### 3 Bacteriologische aspecten van het inductieonderzoek

Naast de bestudering van de bacteriologische aspecten van de 12 honden van het transversale onderzoek, werd gekeken naar het voorkomen van bacterievormen bij honden, die bij de inductie van NUG betrokken waren (hoofdstuk VI).



Tabel VII-9. Vergelijking van de bacteriedichtheid op de geselecteerde plaatsen met ongelijke NUG-scores, met inachtneming van de 4 maten voor de bacteriedichtheid.

subgingivaal (15 paren)

maten voor bact.dichth.	gew.fact. voor g w v*	gram pos coccen =** + -		gram neg coccen = + -		gram pos staafjes = + -		gram neg staafjes = + -		gram pos filam. = + -		gram neg filam. = + -		vibrio's = + -		spiro- cheten = + -	
I	0 0 1	(10)	3 2	(8)	3 4	(13)	1 1	(5)	4 6	(10)	3 2	(11)	2 2	( 4)	4 7	( 6)	3 6
II	0 1 1	( 3)	8 4	(8)	1 6	( 6)	3 6	(5)	4 6	( 7)	5 3	( 1)	3 11	( 4)	4 7	( 8)	3 4
III	0 1 2	( 0)	10 5	(4)	3 8	( 6)	3 6	(0)	7 8	( 7)	5 3	( 1)	3 11	( 1)	5 9	( 4)	4 7
IV	0 1 3		"		"		"		"		"		"		"		"

supragingivaal (15 paren)

I	0 0 1	(11)	3 1	(6)	6 3	(12)	1 2	(8)	3 4	( 8)	4 3	( 6)	4 5	(14)	0 1	(12)	2 1
II	0 1 1	( 4)	5 6	(4)	5 6	( 2)	3 10	(7)	4 4	( 6)	6 3	(11)	3 1	(10)	1 4	( 5)	5 5
III	0 1 2	( 3)	6 6	(3)	7 5		"	(3)	5 7	( 4)	6 5	( 4)	5 6		"	( 3)	6 6
IV	0 1 3		"		"		"		"	( 5)	6 4		"		"		"

\* g, w, v = bacteriescoring "geen", "weinig", "veel".

\*\* = geen verschil in bacteriedichtheid.

+ hoogste bacteriedichtheid op de plaats met de hoogste NUG-score.

- hoogste bacteriedichtheid op de plaats met de laagste NUG-score.

### 3.1 Vraagstelling.

Het leek waarschijnlijk dat bij een vergelijking van de microflora van zieke en gezonde honden grotere bacteriologische verschillen van kwantitatieve en eventueel kwalitatieve aard, zouden optreden dan in het voorgaande onderzoek. Immers, een gezonde plaats bij een zieke hond heeft een grotere kans microorganismen te bevatten afkomstig van een zieke plaats, dan een gezonde plaats bij een niet ziek dier. Deze veronderstelling gaat uit van de experimentele situatie waarbij de twee groepen geïsoleerd van elkaar gehuisvest worden. Bij dit experiment werd daarom niet een vergelijking gemaakt tussen monsters van zieke en gezonde plaatsen maar tussen monsters van zieke en gezonde honden.

### 3.2 Materiaal en methoden.

Het bacteriologische materiaal werd verkregen uit de honden die betrokken waren bij het inductieonderzoek (hoofdstuk VI, tabel VI-1). De monsternamen vond plaats tijdens de 1ste fase, op dag 15. Van de 3 honden van groep I en van de controledieren van groep II werden 6 sub- en supragingivale plaquemonsters verzameld van de plaatsen 1, 2 en 3 van de mandibula (fig.IV-1) zowel rechts als links.

De monsternamen en de verwerking van het materiaal was hetzelfde als beschreven in 2.2. De volgende bacterieklassen werden geteld: gram positieve en gram negatieve cocci en staven, fusiforme bacteriën, vibrio's en spirocheten. Binnen de spirocheten werd "type A" als aparte categorie gescoord (Mikx 1981).

Type A spirocheten zijn spiraalvormige cellen van 4-5  $\mu\text{m}$  lang en 0,5  $\mu\text{m}$  dik met een golflengte van 1,5-2  $\mu\text{m}$  en meer dan 20 bipolaire fibrillen. Zij kunnen worden ingedeeld bij de groep, die door Listgarten (1965) "large spirochetes" genoemd wordt.

Per monster werden 5 willekeurig gekozen velden geteld en de bacterievormen werden ondergebracht in de scores 0, 1, 2 of 3.

0 : geen bacteriën waargenomen

1 : 1-10 bacteriën

2 : 11-20 bacteriën

3 : meer dan 20 bacteriën geteld.

### 3.3 Statistische methode.

Wanneer  $n_0$ ,  $n_1$ ,  $n_2$  en  $n_3$  het aantal gezichtsvelden van een zeker monster is waarvoor respectievelijk 0, 1, 2 en 3 werd gescoord, dan is  $n_0 + n_1 + n_2 + n_3 = 5$ . We veronderstellen nu dat het aantal bacteriën per willekeurig ingesteld gezichtsveld een Poissonverdeling volgt met als parameter de gemiddelde bacteriedichtheid per gezichtsveld over het monster. Deze veronderstelling zal temeer tot zijn recht komen als een monster met betrekking tot zijn bacterieinhoud voldoende goed gehomogeniseerd kan worden. De schatting voor deze gemiddelde bacteriedichtheid per gezichtsveld werd vervolgens voor elk monster verkregen met behulp van de "maximum likelihood" methode. Alleen als  $n_3 = 5$  werd de schatting gelijk aan 30 bacteriën per gezichtsveld gesteld.

De vergelijking van het aantal bacteriën in de getrokken monsters bij de zieke en gezonde honden is als volgt uitgevoerd:

Per plaats (= monster) werd volgens voren beschreven methode een schatting gemaakt van het gemiddeld aantal bacteriën per gezichtsveld. Van de zes plaatsen in de bek waarvan monsters zijn verkregen, werden deze schattingen opgeteld. Dit werd separaat gedaan voor de subgingivaal en supragingivaal genomen monsters. Stel nu de som van de geschatte bacteriedichtheid op de zes plaatsen voor de drie gezonde honden gelijk aan respectievelijk  $G_1$ ,  $G_2$  en  $G_3$  en voor de drie zieke honden gelijk aan  $Z_1$ ,  $Z_2$  en  $Z_3$ . In tabel VII-10 is G en Z, gegeven

$$G = \frac{G_1 + G_2 + G_3}{3} \quad \text{en} \quad Z = \frac{Z_1 + Z_2 + Z_3}{3} ,$$

de schatting voor het gemiddeld aantal bacteriën over de zes plaatsen in de gezonde respectievelijk zieke hondebek. Vervolgens is berekend:

$$u = \left| \frac{G_1 + G_2 + G_3 - Z_1 - Z_2 - Z_3}{\sqrt{G_1 + G_2 + G_3 + Z_1 + Z_2 + Z_3}} \right|$$

Indien  $u > 1,96$ , dan wordt geconcludeerd dat in de getrokken monsters bij de onderhavige drie zieke dieren meer bacteriën zaten dan in de getrokken monsters bij de onderhavige drie gezonde dieren althans in het geval  $Z$  groter is dan  $G$ ; is  $Z$  kleiner dan  $G$  en  $u > 1,96$ , dan is de conclusie dat in de monsters van de gezonde dieren meer bacteriën gezeten hebben dan in die van de zieke dieren.

De gebruikte formule ter beoordeling van de verschillen impliceert, dat enkel de variatie in de uitkomst ten gevolge van de telfout erbij betrokken is. Deze telfout wordt veroorzaakt door de aselechte instelling van de vijf gezichtsvelden bij de bacterietelling in een monster. Variatie ten gevolge van bemonstering of variatie tussen groepen van drietallen gezonde of zieke honden is niet in de beschouwing opgenomen. Eerstens omdat geen duplo-monsters zijn getrokken en ten tweede omdat in een pilotstudie van deze bescheiden omvang, de vergelijking enkel voor de in het onderzoek betrokken dieren kan worden doorgevoerd.

### 3.4 Resultaten.

Tabel VII-10 geeft de schattingen van het gemiddelde aantal bacteriën in de hondebek en de  $u$ -waarden voor de vergelijkingen van de gezonde met de zieke dieren.

In deze tabellen zijn een aantal positieve correlaties, d.w.z. een groter aantal bacteriën bij zieke honden dan bij gezonde. Het is aannemelijk, dat de gram negatieve coccen en de gram positieve staven in de subgingivale monsters en de spirocheten in sub- en supragingivale monsters in grotere aantallen bij zieke dieren voorkomen.

Van de spirocheten, type A, blijkt dat deze bacteriën bij de zieke honden aanwezig zijn en bij de gezonde honden in slechts één gezichtsveld van een supragingivaal monster werden waargenomen.

Opvallend is verder het lage aantal fusiformen in de subgingivale monsters van zieke dieren vergeleken met dezelfde monsters van de gezonde dieren.

Tabel VII-10. Schatting van het gemiddeld aantal bacteriën per  
gezichtsveld, gesommeerd over de 6 monsterplaatsen  
in de hondebek.

	subgingivaal		supragingivaal	
	per gezonde hond, G	per zieke hond, Z	per gezonde hond, G	per zieke hond, Z
grampositieve coccen	12 $u^* = 0,59$	10	60 $u = 3,25$	41
gramnegatieve coccen	0,7 $u = 2,98$	4,8	8,4 $u = 3,61$	1,7
grampositieve staven	4,6 $u = 8,40$	35	58 $u = 1,51$	68
gramnegatieve staven	50 $u = 0,18$	51	82 $u = 0,76$	77
fusiforme bacteriën	138 $u = 8,54$	68	90 $u = 0,91$	84
vibrio's	1,1 $u = 0,65$	0,6	9,5 $u = 0,76$	10
spirocheten type A	0 $u = 4,01$	5,4	0,07 $u = 10,6$	38
overige spirocheten	36 $u = 12,4$	128	41 $u = 7,98$	95

\*  $u$  = grootheid voor de vergelijking van gezonde en zieke dieren;  
als  $u > 1,96$  dan is er een aannemelijk verschil m.b.t. het  
aantal bacteriën in de onderhavige monsters.

Er kunnen tegen de methoden van het verzamelen en verwerken van de plaquemonsters bezwaren ingebracht worden:

- is een goede scheiding tussen supra- en subgingivale monsters mogelijk, en zijn subgingivale monsters ook echt uit het subgingivale gebied?
- hebben de verschillende methoden voor het verkrijgen van supra- en subgingivale plaquemonsters invloed op de resultaten?
- is de verdeling van bacteriën in een uitstrijkje wel homogeen?

Het subgingivale gebied is de ruimte tussen de gingiva en het element, de sulcus gingivalis of de pocket. Wanneer destructie van de hele interdentale papil heeft plaats gevonden, is er nog amper sprake van een sulcus of pocket. Subgingivale monsters zijn in die gevallen monsters die zo dicht mogelijk bij het diepste deel van het defect zijn weggehaald. Contaminatie met meer supragingivaal gelegen plaque is dan niet uitgesloten, waardoor verschillen tussen sub- en supragingivale monsters gemaskeerd kunnen worden.

Het gebruik van de verschillende technieken bij de bemonstering van sub- en supragingivale gebieden beperkt de contaminatie, maar bemoeilijkt de vergelijking van de bacteriesamenstelling van deze monsters. Teneinde de systematische beïnvloeding tengevolge van de bemonsteringstechnieken zoveel mogelijk te reduceren, zijn de vergelijkingen van de scores tussen gezonde en zieke plaatsen of dieren, gescheiden uitgevoerd voor sub- en supragingivale monsters.

Een niet homogene verdeling van bacteriën in uitstrijkjes is een algemeen probleem bij het kwantificeren van microorganismen uit de tandplaque.

In het transversale onderzoek is een poging ondernomen om samengeklonterde bacteriën te beoordelen. Er werd van analyse afgezien omdat met weinig zekerheid iets over de samenstelling van de bacterieophopingen gezegd kon worden. Bij de beoordeling van de uitstrijkjes werd derhalve uitgegaan van een aselechte keuze van vijf velden in die gebieden van ieder preparaat waarin de bacteriën vrijliggend en gelijkmatig waren verdeeld.

De interpretatie van de verschillen in aanwezigheidsfrequentie zoals in tabel VII-5 moet met voorzichtigheid plaatsvinden. Naar-

mate er meer getallen voorkomen in een cel van de kolommen, die met elkaar vergeleken worden, wordt de betekenis van de verschillen minder belangrijk. Op grond van de verdeling van de kolommen in deze tabellen kon een rangschikking in 2 x 2 tabellen gemaakt worden. De hieraan uitgevoerde chi-kwadraat toets kan de mogelijke verschillen in de tabellen voor de afwezigheidsfrequentie van bepaalde bacteriesoorten ondersteunen of afzwakken.

Vergelijkt men op deze wijze de monsters uit het transversale onderzoek, dan worden hogere aanwezigheidsfrequenties gezien van gram positieve cocci in de subgingivale monsters en spirocheten in de supragingivale monsters van de NUG-positieve plaatsen. Ook wanneer gekeken wordt naar de waarnemingsfrequentie van grote hoeveelheden van de bacterievormen worden dezelfde resultaten gevonden. Bovendien vertonen dan ook de subgingivale monsters frequenter grote hoeveelheden spirocheten.

Voor het frequenter voorkomen van gram positieve cocci in het subgingivale gebied van NUG-lesies in het transversale onderzoek worden in de literatuur geen aanwijzingen gevonden. Gram positieve cocci spelen in het subgingivale gebied volgens Schroeder en Attström (1980) wel een pioniersrol bij de initiële vorming van de voor het parodontium pathogene microflora.

De bevinding dat spirocheten meer voorkomen op NUG-positieve dan op NUG-negatieve plaatsen sluit aan op de vermelding dat NUG geassocieerd is met een fusospirochetaal complex (Stammers 1944, Hillman 1956, Goldhaber en Giddon 1964, Carranza 1979). Voorts zijn deze uitspraken gebaseerd op het voorkomen van de bacterievormen in het pseudomembraneuze beslag (Listgarten 1956, Listgarten en Lewis 1976) of op experimenten met materiaal van NUG-defecten waarmee subcutane abcessen opgewekt konden worden bij konijnen en hamsters en waarin veel spirocheten en fusiforme bacteriën gezien werden (Hampp en Mergenhausen 1961).

De gevonden verschillen worden niet bevestigd door de afzonderlijke vergelijking van 15 paren met ongelijke NUG-scores. Wel worden er bij de 15 paren verschillen gevonden in bacteriedichtheden van gram negatieve filamenten in subgingivale monsters en gram positieve staven in supragingivale monsters. Deze verschillen zijn juist tegengesteld aan de hypothese dat op plaatsen met NUG een bacterievorm in grotere getale gevonden kan worden dan op gezonde plaatsen en worden derhalve genegeerd.

Bovendien zijn deze verschillen bij tweezijdige toetsing niet meer significant.

Carter en Ball (1953) zijn de enigen die een vergelijkend bacteriologisch onderzoek van NUG hebben verricht. Zij konden eveneens geen uitsluitsel geven over het voorkomen van bacterievormen op gramgekleurde uitstrijkjes van NUG-actieve en gezonde plaatsen. Het voorkomen van spirocheten, fusiforme bacteriën en coccen gaf een zodanige variatie in elk uitstrijkje, dat de overheersing van de een of andere vorm niet met enige zekerheid kon worden vastgesteld.

Een mogelijke reden voor het ontbreken van meer verschillen in bacterieflora tussen zieke en gezonde plaatsen in een bek is de verspreiding van bacteriën van plaatsen met NUG naar klinisch nog gezonde plaatsen. Omdat een dergelijke verspreiding niet kan plaats vinden als zieke en gezonde honden met elkaar vergeleken worden, is een gelijksoortig bacteriologisch onderzoek bij de honden van het inductie-experiment uitgevoerd.

In de monsters van het inductieonderzoek werden grote variaties in het aantal getelde bacteriën gevonden, zowel tussen links en rechts als tussen de honden en de plaatsen. Opmerkelijk is het groter aantal gram positieve staven in de subgingivale monsters van zieke dieren en de bevestiging van de bevindingen uit het transversale onderzoek betreffende de spirocheten, die ook bij zieke honden in grotere aantallen voorkomen dan bij gezonde honden. Een verschil met het transversale onderzoek is dat niet de gram positieve coccen maar de gram positieve staven in grotere aantallen voorkomen in de subgingivale monsters van de zieke dieren.

Het meest opvallende resultaat van het inductieonderzoek is de aanwezigheid van type A spirocheten in de zieke dieren. Aangezien het microscopisch onderzoek gericht was op het vinden van indicaties voor bepaalde microorganismen in relatie met NUG, is de aanwezigheid van deze spirocheet een dergelijke indicatie. Spirocheet type A kan wat betreft de afmetingen gerekend worden tot de groep "large spirochetes", die door Listgarten en Socransky (1965) beschreven is. De door hen vermelde golflengte is echter groter dan van de hier waargenomen spirocheet A. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of er een causale relatie



tussen deze spirocheten en NUG bestaat, dan wel dat de toename van de spirocheten en met name het verschijnen van spirocheet type A een gevolg is van de ontsteking. Het voorkomen van type A spirocheet zou bovendien kunnen worden bepaald door de locale microflora en zou dan als een indicator worden gezien voor een bepaalde, aan NUG geassocieerde microflora.

Fusiforme bacteriën worden vaak in verband gebracht met het voorkomen van NUG bij de mens. Hadi en Russell (1968) vonden in speeksel van NUG-patienten een groter aantal fusiforme bacteriën dan in het speeksel van gezonde personen. Zij laten in het midden of deze microorganismen een rol spelen bij het ontstaan van de afwijking of dat deze toename een gevolg is van een voor deze bacteriën gunstige situatie, veroorzaakt door andere factoren tijdens het ontstaan van NUG. In ons onderzoek bij honden kon geen indicatie gevonden worden voor een grotere hoeveelheid fusiforme bacteriën op zieke plaatsen dan op gezonde plaatsen.

In het eerste deel zijn weliswaar de fusobacteriën niet als aparte categorie gescoord, maar ondergebracht bij de gram negatieve filamenten. Deze zijn niet in grotere getale aanwezig op de zieke plaatsen, eerder zelfs in kleinere aantallen (tabel VII-9). Omdat deze waarneming niet overeenkomt met de veronderstelling dat de bacteriedichtheid van een bepaald type bacterie het grootst is op de plaats met de hoogste NUG-score, wordt hieraan verder geen aandacht besteed. Ook in het tweede deel, waar de fusiforme bacteriën als aparte categorie beoordeeld zijn, was er geen positieve correlatie, maar kwamen de fusiforme zelfs in kleinere aantallen voor in de subgingivale monsters.

Gezien het klein aantal dieren in het inductieonderzoek kunnen de conclusies slechts betrekking hebben op de monsters van deze dieren. Algemene definitieve gevolgtrekkingen voor gezonde en zieke dieren mogen n.a.v. dit experiment niet gemaakt worden. Wel kunnen deze gegevens dienen als uitgangspunt voor verdere bacteriologische studie.

In dit hoofdstuk zijn de bacteriologische aspecten beschreven van twee onderzoeken: een transversaal onderzoek en een inductie-onderzoek.

Het materiaal is op verschillende manieren bekeken door de gewichten van de bacteriële scores te variëren. In het transversale onderzoek vertonen de spirocheten in de sub- en supragingivale monsters een positieve correlatie met het voorkomen van NUG. Het inductieonderzoek bevestigt deze waarneming voor de spirocheten. Een bepaalde spirocheet, type A, komt bovendien bij de zieke dieren wel voor en bij de gezonde honden nagenoeg niet.

De fusobacteriën blijken niet positief gecorreleerd te zijn met zieke honden.

In beide onderzoeken werden aanwijzingen gevonden voor een associatie tussen gram positieve microorganismen in de subgingivale monsters en NUG. In het algemeen wordt er veel nadruk gelegd op de gram negatieve microorganismen, met name de spirocheten en de fusiforme bacteriën. De uitkomsten van deze onderzoeken wijzen in de richting van associatie van NUG met spirocheten en gram positieve microorganismen.

De inductie van NUG door beënting met debris en de verschillen in microbiologische samenstelling van de tandplaque in beënte en niet beënte dieren bevestigen de microbiële oorsprong en infectieuze aard van deze vorm van NUG in honden.

## 1 Inleiding

Er zijn slechts twee studies met histologische gegevens van acute gingivaontstekingen bij honden. Wallace et al (1933) gaven een histologische beschrijving van necrotische gingivale aandoeningen bij honden. Onder de oppervlakkige necrotische laag vonden zij een geïnfiltreerd gebied met veel polymorfonucleaire leucocyten, daaronder grote mononucleaire cellen, verwijde bloedvaten en oedemateus weefsel. Zij vonden aan het oppervlak veel fusiforme bacteriën en in diepere delen tot in het geïnfiltreerde gebied spirocheten.

Berke (1961) maakte melding van een dikke pseudomembraneuze laag, bestaande uit bacteriën en afgestoten epitheelcellen, waaronder een ulcus te zien was. De basis van het ulcus bevatte een dicht netwerk van spirocheten, die ook het eronder liggende bindweefsel binnendrongen.

In hoofdstuk I.5.1 en 5.3 is uitgebreid ingegaan op de histologische aspecten van NUG bij de mens. Om wat meer inzicht te krijgen in de aard van de ontstekingen bij beagles werd een histologische inventarisatie gemaakt van zowel spontaan ontstane afwijkingen als geïnduceerde ontstekingen bij deze dieren.

## 2 Materiaal en methoden

### 2.1 Spontaan optredende NUG bij beagles.

Autopsiemateriaal werd verkregen bij sectie van placebo-behandelde dieren bij een ander onderzoek. Van 4 door Organon Int.B.V. ter beschikking gestelde koppen werden histologische preparaten gemaakt. Twee koppen waren direct gefixeerd in de formaline, twee waren enige tijd diepgevroren geweest, vervolgens ontdooid en gefixeerd. De te onderzoeken kaakdelen werden na uitzagen ontkalkt in 20% mierzuur met 5% natriumcitraat. Na ontkalking werden de weefselstukjes via een ethanolreeks, celloïdine, chloroform en tolueen doorgevoerd en ze werden ingebed in Paraplast<sup>(R)</sup>\*.

\* Lancer, Oxford.

Mesio-distale of bucco-linguale seriecoupes van 7  $\mu$ m dik werden gesneden op een sledemicrotoom. De coupes werden gekleurd met hematoxyline en eosine volgens Delafield (Lillie 1965) of met de zilverkleuring volgens Warthin (Lillie 1965) voor het duidelijker zichtbaar maken van de bacteriën.

## 2.2 Geïnduceerde NUG bij beagles.

Van een hond die duidelijke klinische NUG-verschijnselen vertoonde, werden histologische preparaten gemaakt. Het dier werd geanesteseerd met natriumpentobarbital\*, geperfuseerd met een fysiologische zoutoplossing en daarna met 10% neutrale formaline. Het te onderzoeken gebied werd uitgezaagd en verwerkt zoals beschreven in 2.1.

## 3 Resultaten.

### 3.1 Spontaan optredende NUG-defecten.

#### 3.1.1 Localisatie van de defecten.

De meeste histologische veranderingen op histologisch niveau zijn interdentaal waar te nemen.

Figuur VIII-1 laat een bucco-linguale doorsnede zien van het interdentaal gebied tussen  $P_3$  en  $P_4$  in de onderkaak. Het epitheel in het midden van de col is verstoord en hieronder is een ontstekingsinfiltraat zichtbaar. Naar buccaal en linguaal krijgt het weefsel een minder geïnfilteerd aspect.

Dergelijke verschijnselen zijn ook op de mesio-distale coupes te zien. Bij voortgeschreden destructie van het parodontale weefsel wordt het interradiculaire gebied doorgankelijk. Fig. VIII-2 is hier een voorbeeld van.

#### 3.1.2 Histologisch beeld van de defecten.

De structuur van het epitheel, het bindweefsel en de rand van het alveolaire bot is duidelijk afwijkend van het normale beeld.

Van een gezond gebied naar het centrum van het defect toe wordt de epitheliale structuur losser, (fig. VIII-3). De cellen worden lichter en er ontstaan ruimten tussen de cellen. Tussen

\* Narcovet<sup>(R)</sup>, Apharma, Arnhem.

de epitheelcellen in zijn ook leucocyten waar te nemen, waarvan het aantal snel stijgt naarmate men dichterbij het centrum van de lesie gaat. Het epitheel houdt vrij plotseling op en het oppervlakkige weefsel gaat over in een ongestructureerde laag met daarin veel bacteriën, polymorfonucleaire leucocyten, niet geïdentificeerde cellen en ander materiaal.

In het bindweefsel zijn dichte celinfiltraties van polymorfonucleaire leucocyten aanwezig (fig. VIII-4). De normale bindweefselstructuur met fibroblasten en collage vezels is vrijwel verdwenen. Verder van het oppervlak zijn restanten van collage vezels zichtbaar. Nog dieper in het weefsel komen collage vezelbundels terug, die soms het infiltraat lijken af te grenzen, hoewel hier en daar ook infiltraat onder de vezelbundels te zien is. Het aantal ontstekingscellen neemt steeds meer af en de fibroblasten komen terug, zodat er weer van een histologisch normaal bindweefsel gesproken kan worden.

Op veel plaatsen liggen op de top van het alveolaire bot osteoclasten en het bot heeft een resorptief oppervlak (fig. VIII-5). Er zijn echter plaatsen waar hernieuwde botaanmaak plaats vindt.

### 3.2 Geïnduceerde NUG-defecten.

Het histologische beeld van de geïnduceerde NUG-defecten lijkt op dat van de spontaan opgetreden lesies.

In een aantal preparaten is het aantal osteoclasten groot en zijn ontstekingscellen tot vlak bij het alveolaire bot te vinden; in andere preparaten worden amper osteoclasten waargenomen en zijn er gebieden waar nieuw bot wordt aangemaakt.

In verschillende mesio-distale coupes is het aanhechtingsepitheel nog intact, terwijl in het centrum van de col het epitheel verdwenen is (fig. VIII-6).

### 3.3 Bacteriën.

Zowel direct op het defect als op enige afstand buiten het weefsel kan gestructureerde en ongestructureerde plaque liggen. In de coupes met zilverkleuring worden spirocheten in de plaque en het necrotisch weefsel waargenomen.

Fig. VIII-7 toont het interdentale gebied tussen de  $P_4$  en  $M_1$  in de bovenkaak van een hond met geïnduceerde NUG. De in 3.1 en 3.2 beschreven verschijnselen zijn voor een deel ook hier waar

te nemen. De zilverkleuring van hetzelfde gebied (fig. VIII-8 en VIII-9) tonen de spirocheten zowel op als in het weefsel. In het weefsel werden zij echter alleen in het epitheel gevonden en niet in het bindweefsel. Met hun lengte van 5 à 7  $\mu$ m kunnen ze tot de "large" spirocheten gerekend worden (Listgarten en Soocransky 1965).

#### 4 Discussie.

De veel gebruikte histologische beschrijving van NUG: een niet specifieke necrotiserende ontsteking lijkt op het hier beschreven materiaal van toepassing. Er is geen wezenlijk verschil tussen de preparaten van de spontaan opgetreden NUG-defecten en die van de geïnduceerde lesies. Wat betreft de localisatie van de NUG-defecten kan er histologisch een bevestiging gegeven worden van het klinische beeld. De eerste weefselbeschadiging vindt interdentaal plaats, van waaruit het proces zich verder uitbreidt. Dit is in overeenstemming met een observatie van Blake (1968) die bij menselijk materiaal de eerste ontstekingen interdentaal in de col zag en niet op de top van interdentaal papillen.

Een volgende opvallende waarneming is het intact blijven van het proximale aanhechtingsepitheel, terwijl de continuïteit van het epitheel van de col verbroken is. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat het ontstaansmechanisme van NUG anders is dan van een chronische gingivitis. Immers bij een chronische gingivitis wordt loslating van het aanhechtingsepitheel waargenomen en worden de eerste ontstekingsverschijnselen onder het sulculaire epitheel gezien. Aangenomen wordt dat de irritantia die verantwoordelijk zijn voor deze ontsteking geproduceerd worden door de subgingivale microflora. Bij het ontstaan van NUG lijkt niet de subgingivale microflora, maar die op de interdentaal col een belangrijke rol te spelen. Verschillen in samenstelling tussen die twee zouden medeverantwoordelijk kunnen zijn voor de verschillende ontstekingsvormen.

In het bindweefsel lijken de collageen vezelbundels een grens te vormen tussen gezond weefsel en het ontstekingsinfiltraat.

Het histologisch beeld van het alveolaire bot is nogal wisselend, op sommige plaatsen veel osteoclasten en tekenen die op botresorptie wijzen, in andere gebieden weinig of geen osteo-

clasten en nieuw aangemaakt bot. Deze waarnemingen passen goed in het klinische beeld van NUG bij beagles. Het ziekteproces toont een fluctuerend karakter, periodes van remissies worden afgewisseld met het optreden van exacerbaties.

In de NUG-lesies bij beagles konden geen spirocheten in het histologisch nog normaal uitziende weefsel gevonden worden, wel in het door leucocyten geïnfiltreerde epitheel. In lichtmicroscopisch onderzoek vonden Ellerman (1907), Cahn (1929) en Tunnicliff et al (1936) spirocheten in het levend weefsel. Listgarten (1965) en Heylings (1967) vonden dit ook bij hun elektronenmicroscopisch onderzoek. De meeste onderzoekers spreken zich niet uit over de aanwezigheid van bacteriën in het weefsel. Schaffer (1953) vond geen bacteriën in het epitheel. Hij nam bacteriën waar in en op necrotisch weefsel, maar nooit in de diepere lagen van levend weefsel.

Slechts de waarneming dat spirocheten het epitheel binnendringen kon in dit onderzoek bevestigd worden. Deze gevonden spirocheten, type A, kunnen gerekend worden tot de "large" spirocheten (Listgarten en Socransky 1965).

## 5 Samenvatting.

Een histologische beschrijving is gegeven van zowel spontaan optredende NUG als geïnduceerde NUG bij beagles. De weefselveranderingen die in de literatuur vermeld worden bij histologische beschrijvingen van NUG worden ook in het onderzochte materiaal van beagles gevonden. In een aantal preparaten van mesio-distale doorsneden is waar te nemen, dat de continuïteit in het colepitheel verbroken is, terwijl het sulculaire epitheel nog intact is. De aanwezigheid van spirocheten in het weefsel, zoals door andere onderzoekers gerapporteerd, kon in dit onderzoek slechts voor het epitheel bevestigd worden.

Fig. VIII-1 Bucco-linguale doorsnede van het interdentale gebied tussen  $P_3$  en  $P_4$  in de mandibula van een beagle met spontane NUG. H.E.kleuring, vergroting 35x.

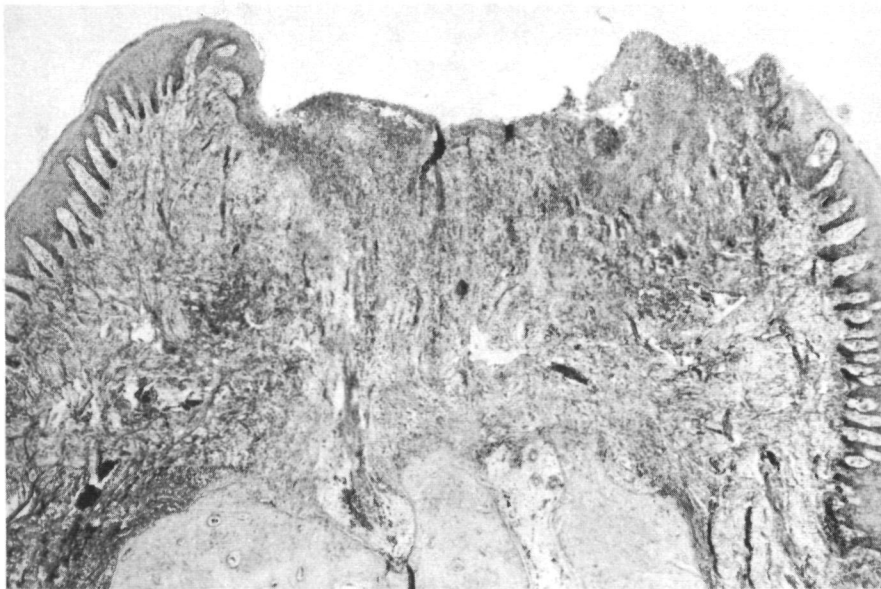
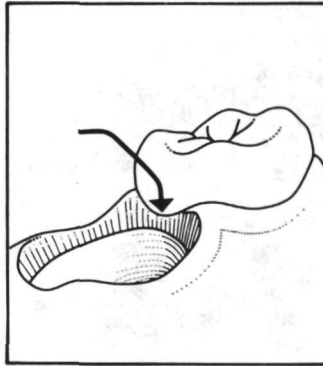




Fig. VIII-2 Mesio-distale coupe van de  $M_1$  in de mandibula. De furcatie is doorgankelijk. Tegen het element heeft zich plaque gevormd. Het overgebleven weefsel is bedekt met een ongestructureerde laag bacteriën en weefselrestanten. H.E.kleuring, vergroting 12x.

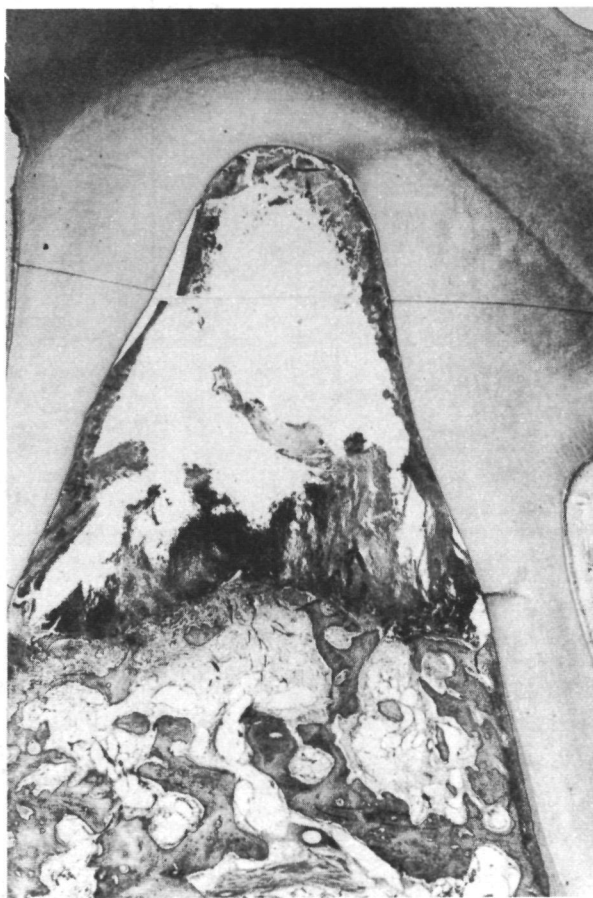


Fig. VIII-3 Detail van fig. VIII-1. Overgang van normaal epitheel naar gebied zonder epitheel. Vergroting 35x.



Fig. VIII-4 Detail van Fig. VIII-3. Geïnfiltreerd bindweefsel van de col. Links boven nog epitheelcellen waar te nemen. Vergroting 210x.

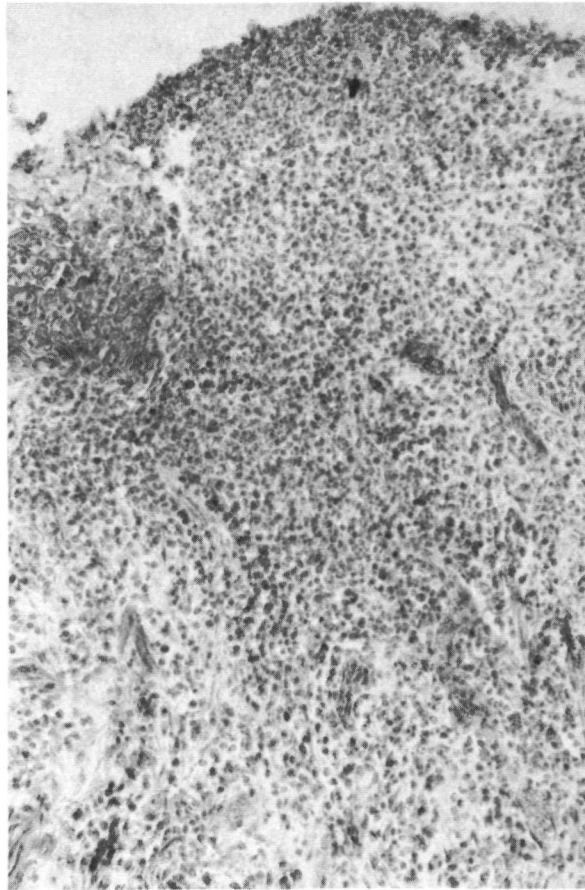


Fig. VIII-5 Detail van fig.VIII-1. Top van het interdendale septum met osteoclasten. Vergroting 210x.

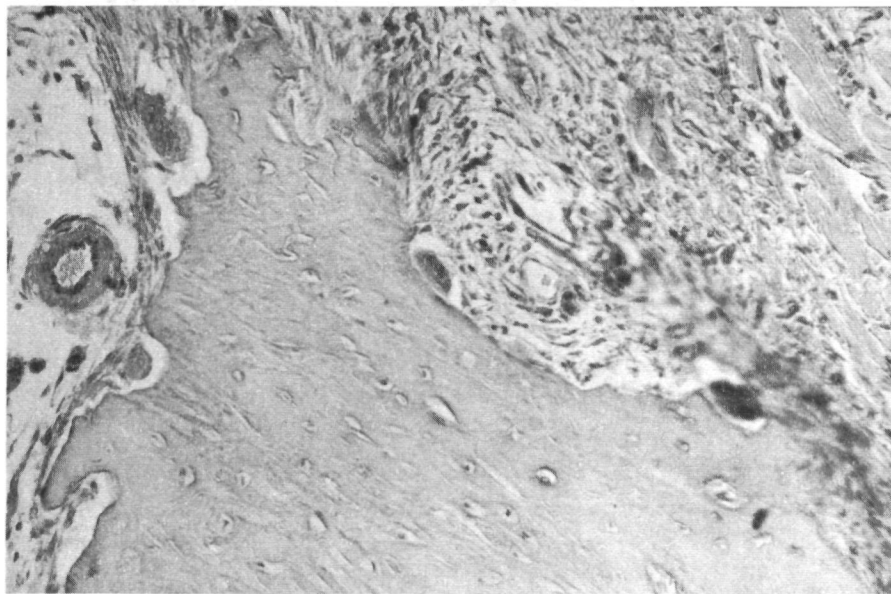


Fig. VIII-6 Mesio-distale coupe van het interdentale gebied tussen  $P_4$  en  $M_1$  in de maxilla. Het colepitheel is ernstig verstoord, het sulculaire epitheel is nog intact. H.E.kleuring, vergroting 55x.

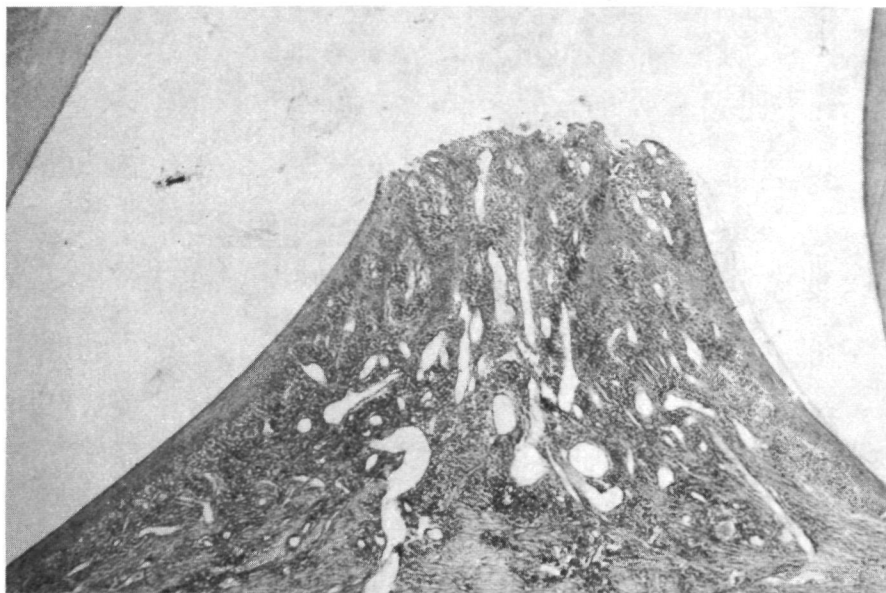


Fig. VIII-7 Mesio-distale doorsnede tussen  $P_3$  en  $P_4$  in de mandibula van een hond met geïnduceerde NUG. H.E.kleuring, vergroting 55x.

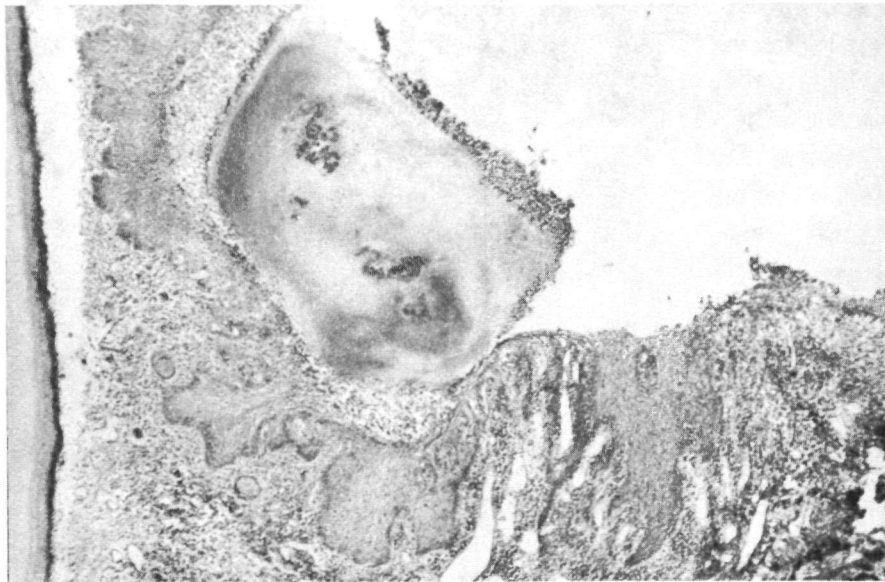


Fig. VIII-8 Hetzelfde gebied als fig. VIII-7. Zilverkleuring volgens Warthin, vergroting 55x.

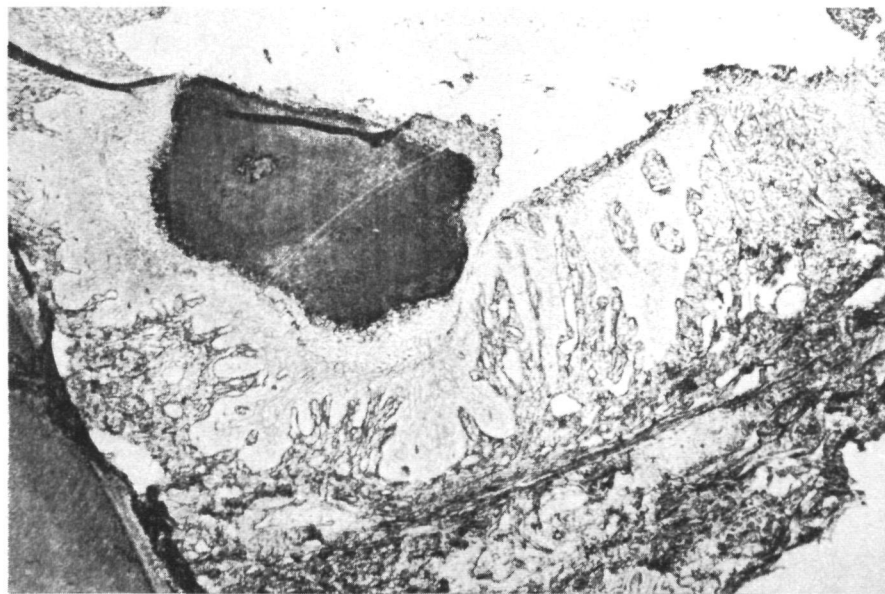


Fig. VIII-9 Detail van fig. VIII-8. Spirocheten in het epitheel  
zichtbaar. Vergroting 550x.



Necrotiserende ulceratieve gingivitis is een acute ontsteking van de gingiva, gekarakteriseerd door necrose en kratervorming in het interdentale weefsel.

In hoofdstuk I is een overzicht gegeven van de intra- en extra-orale klinische symptomen en de histopathologische aspecten.

Uit de epidemiologische gegevens kan geconcludeerd worden dat de afwijking in ontwikkelingslanden nogal eens bij kinderen voorkomt, in westerse landen vooral bij jongen volwassenen.

Vaak worden spirocheten en fusiforme bacteriën, ook wel het fuso-spirochetale complex genoemd, geassocieerd met de afwijking en soms wordt deze combinatie als oorzaak aangewezen. Hoewel niet duidelijk is welke bacteriën bij het ontstaan van NUG betrokken zijn, staat het wel vast, dat microorganismen de oorzaak zijn van deze gingiva-afwijking.

Naast de bacteriële component zijn er andere factoren medeverantwoordelijk voor veranderingen van het gingivale weefsel, waardoor de pathogeniteit van bacteriën zich kan manifesteren. Mogelijke werkingsmechanismen van enkele van deze factoren zijn besproken. Bij de therapie staat de mechanische reiniging met handinstrumenten of ultrasone reinigungsapparatuur en een optimale mondhygiëne op de eerste plaats. Medicamenteuze therapie kan in bepaalde gevallen ondersteuning geven. Tenslotte wordt aandacht gevestigd op het voorkomen en behandelen van recidieven.

Hoofdstuk II. Veel aspecten van NUG zijn niet of onvolledig bekend. Een geschikt proefdiermodel zou van grote betekenis kunnen zijn bij verder onderzoek.

Ofschoon een grote verscheidenheid van dieren is gebruikt voor parodontologisch onderzoek, vooral voor chronische ontstekingsverschijnselen, ontbreekt een geschikt model voor het onderzoek van NUG.

Hoofdstuk III geeft de beschrijving van een ongewone gingivale afwijking die regelmatig in een kolonie beaglehonden gezien werd. In klinisch opzicht vertoonde deze gingivale ontstekingsvorm bij de beagle veel overeenkomst met NUG bij de mens. Er werd daarom besloten tot een transversaal en longitudinaal klinisch onderzoek en tot bestudering van bacteriologische en histologische aspecten. Honden met dergelijke ontstekingen zouden mogelijk een



proefdiermodel kunnen zijn voor de bestudering van NUG. In hoofdstuk IV werd een klinisch scoringssysteem voor NUG ontwikkeld en getest. Uit het transversaal onderzoek blijkt dat NUG niet voorkomt in het melkgebit, wel in de gemengde en blijvende dentities. Deze momentopname laat zien dat de NUG-positieve dieren willekeurig over de hokken verdeeld zijn.

De afwijking komt het meest voor bij de  $P_4$  in de maxilla en de  $M_1$  in de mandibula. Een frequenter voorkomen bij mannelijke of vrouwelijke dieren werd niet waargenomen.

In hoofdstuk V is in een longitudinaal onderzoek getracht een antwoord te geven op de vraag hoe de acute ontstekingen zich ontwikkelen in de loop van de tijd en gekeken of de resultaten van het transversale onderzoek bevestigd konden worden. 93% Van de NUG-positieve plaatsen vallen onder de scores 1 en 2; hogere scores worden slechts bij enkele honden aangetroffen.

De mesiaal gelegen scoringsplaatsen vertonen minder vaak ontstekingen dan de distale. Het meest frequent aangetast is het interdentale gebied tussen  $P_4$  en  $M_1$  in de mandibula. Deze verschillen komen tot uiting bij een indeling van de onderzochtelo-caties in NUG-gevoeligheidsklassen.

Er zijn geen aanwijzingen voor geslachtsverschillen met betrekking tot de NUG-gevoeligheid.

Beoordeeld naar de mediane waarden van NUG-scores per bek wordt NUG het meest gezien tussen 6 en 9 maanden. Na 1 jaar is er afname met uitzondering van enkele dieren die ontstekingen houden. Over een periode van 4 maanden kon geen besmetting vastgesteld worden van de ene hond naar de andere. Evenmin kon een kooi als infectiebron worden aangewezen.

Hoofdstuk VI geeft de beschrijving van een inductieëxperiment van NUG, dat opgezet werd naar aanleiding van waarnemingen dat corticosteroïden van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van deze afwijking.

Zes honden werd iedere 14 dagen intraarticulair Kenacort<sup>(R)</sup> A40 toegediend. Van hen kregen er drie bovendien debris afkomstig van een NUG-defect. Deze laatsten kregen na ongeveer 2 weken klinisch waarneembare NUG-lesies; de dieren met alleen het corticosteroïd kregen het niet. Na het stoppen van de Kenacort<sup>(R)</sup>-toediening en een mechanische reiniging werd de gingiva weer gezond. Bij het 2 maanden later weer toedienen van Kenacort<sup>(R)</sup>

traden recidieven op. Dit experiment toont aan dat NUG geïnduceerd kan worden. Bovendien geeft het aanwijzingen, dat micro-organismen, verantwoordelijk voor het ontstaan van NUG bij honden, zich over deze periode in de bekken kunnen handhaven zonder pathogene processen op gang te brengen.

Naast de klinische onderzoeken is er een microscopisch onderzoek verricht naar de bacterieflora op plaatsen met en zonder NUG.

In hoofdstuk VII worden de resultaten hiervan beschreven. Van plaatsen met NUG en van gezonde plaatsen werd plaque genomen. Hiervan werden uitstrijkjes gemaakt, die gekleurd werden met de gramkleuring. De hoeveelheden bacteriën werden geschat en ingedeeld volgens de score "geen", "weinig" of "veel". Met deze gegevens is gekeken naar het voorkomen van bacterievormen en naar het voorkomen ervan in grote hoeveelheden.

De vergelijking van de bacterieflora van NUG-positieve en NUG-negatieve plaatsen laat zien dat in subgingivale monsters gram positieve coccen frequenter en in grotere hoeveelheden voorkomen op plaatsen met NUG. In het transversale onderzoek vertonen de spirocheten in de sub- en supragingivale monsters een positieve correlatie met het voorkomen van NUG. De vergelijking van de bacterieflora van symmetrische paren scoringsplaatsen in een bek met ongelijke NUG-scores leverde geen verschillen op.

Omdat onderlinge besmetting de bacteriologische verschillen van zieke en gezonde plaatsen in een bek zou kunnen maskeren, is ook een vergelijking gemaakt van de bacteriedichtheden bij zieke en gezonde dieren. Hiervoor zijn de honden uit het inductieonderzoek gebruikt. De resultaten geven een bevestiging van het eerste bacteriologisch onderzoek met betrekking tot de spirocheten in de sub- en supragingivale monsters. Opvallend in dit inductieëxperiment is, dat de ziekte te induceren is, dat er verschillen in plquesamenstelling zijn, zowel in positieve als in negatieve zin, en dat een bepaalde spirocheet, type A, bij de zieke dieren wel aangetroffen is en nagenoeg afwezig is bij gezonde honden. Fusiforme bacteriën zijn niet positief gecorreleerd met zieke honden.

In hoofdstuk VIII wordt een beschrijving gegeven van het histologische beeld van NUG bij beagles, zowel van de spontaan optredende NUG als van de geïnduceerde ontstekingen.

De meest uitgebreide destructie wordt interdentaal gevonden: het epitheel is ernstig verstoord of geheel verdwenen en in plaats daarvan ligt er een ongestructureerde laag waarin o.a. bacteriën en leucocyten te onderscheiden zijn. In mesio-distale coupes is in een aantal gevallen het sulculaire epitheel nog intact, terwijl dit in het centrum van de col verdwenen is. Dit kan een aanwijzing zijn dat het ontstaansmechanisme van NUG anders is dan een chronische gingivitis, waarbij immers de eerste verschijnselen direct onder het sulculaire epitheel gevonden worden. In het bindweefsel liggen veel polymorfonucleaire leucocyten, de collagene vezels zijn nagenoeg verdwenen. De top van het interdentale alveolaire bot ziet er vaak geresorbeerd uit. In coupes met zilverkleuring zijn spirocheten waargenomen op het weefsel en in het epitheel. In geen enkel preparaat zijn spirocheten in het bindweefsel waargenomen. Een vergelijking van deze beelden met de beschrijvingen van histologisch materiaal afkomstig van menselijke NUG-lesies, laat zoveel overeenkomsten tussen beide zien, dat ook in histologisch opzicht van NUG gesproken kan worden.

Over de necrotiserende ulceratieve gingivitis hebben in het verleden veel misvattingen bestaan, helaas zijn er tegenwoordig ook nog enkelen. De onduidelijkheid over deze afwijking zal voor een groot deel veroorzaakt zijn door een gebrek aan kennis over het ontstaansmechanisme. Dit is mede een gevolg van het ontbreken van een geschikt diermodel voor NUG. Systematisch onderzoek heeft daarom niet plaats gevonden.

Zeker is wel dat NUG een bacteriële infectie is. Gezien de onderzoeksresultaten op epidemiologisch gebied en de besproken mogelijke werkingsmechanismen lijken stress en roken factoren die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van NUG bij de mens.

De beschreven afwijkingen bij beagle honden verschillen aanmerkelijk van de gewoonlijk beschreven gingiva-ontstekingen bij deze dieren. Zowel wat betreft het klinisch beeld als het klinisch verloop vertoont de ontsteking veel overeenkomst met NUG bij de mens. Besmetting van een gezond dier vanuit een ziek dier is pas dan mogelijk, als een aantal verdedigingsmechanismen minder effectief geworden zijn.

Mogelijkheden om dit te bereiken met andere middelen dan het gebruikte corticosteroid dienen nader onderzocht te worden, evenals inductie door middel van debris afkomstig van menselijke NUG-lesies. Op etiologisch gebied zal ook microbiologisch onderzoek een meer gedetailleerd vervolg moeten krijgen. Voor dit en ander onderzoek van NUG is een proefdier onontbeerlijk.

De klinische beschrijving van deze afwijking bij beagles en de vergelijking hiervan met menselijke NUG, de bacteriologische aspecten en de histologische beelden ondersteunen de veronderstelling dat dit in wezen dezelfde afwijking is als NUG bij de mens.

Uit het onderzoek blijkt, dat de beagle als diermodel gebruikt kan worden voor bestudering van Necrotiserende Ulceratieve Gingivitis.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS.

The Necrotizing Ulcerative Gingivitis (NUG) is an acute gingival infection characterised by necrosis and crater formation in the interdental tissues.

In Chapter I a review is given of the intra- and extraoral clinical symptoms and of the histologic aspects.

From epidemiological studies it appears, that in some developing countries the disease is a common feature among children; in the Western World the disease manifests itself in young adults.

The spirochetes and fusiforme bacilli, also called fusospirochetal complex, are often associated with the disease and sometimes they are considered to be responsible for the disease. Although it is not clear which bacteria are involved at the start of the disease, it is clear that micro-organisms are the cause of this specific pathological entity.

Next to the bacterial component, other factors are responsible for changes in the gingival tissues. These changes make it possible for the bacteria to produce their damaging effect. The possible mechanisms of these factors are discussed.

The mechanical cleansing by means of scaling with hand-instruments or ultrasonics are the most important methods in relation to the therapy. In selected cases certain forms of medication may act as an adjunct to the mechanical therapy. The attention is paid to the occurrence and the treatment of recurrent NUG.

In Chapter II it is pointed out that many aspects of NUG are incompletely understood. The development of a suitable animal model could be of great importance for the future research.

Although a variety of animals has been used for periodontal research, especially for chronic periodontal infections, a suitable model for investigation of NUG is lacking.

Chapter III describes an unusual gingival disorder, which was regularly observed in a beagle dog colony. This gingival inflammation in the beagle dog bears much resemblance to NUG in humans.

Therefore it has been decided to conduct a cross-sectional and a longitudinal clinical study and to investigate the bacteriological and histological aspects.

In Chapter IV a clinical scoring system for NUG was developed and tested.

The results from the cross-sectional study show that NUG is not seen in the deciduous dentition, but can be found in mixed and permanent dentitions. NUG-positive animals were equally distributed over the cages. The lesions were most frequently seen near the fourth premolar in the maxilla and the first molar in the mandible. There was no sex-difference in the frequency of occurrence.

In Chapter V a longitudinal study is described. The aims of this study were to establish how the disease process develops in time and to corroborate the results of the cross-sectional study.

Of the NUG-positive places 93% have shown a score of 1 or 2. Higher scores were only found in a few dogs. The mesial located scoring places have shown less frequent infections than the more distal ones. The most frequently affected place was the interdental area between the fourth premolar and the first molar in the mandible.

These differences were also found when the scored areas were placed in NUG-sensitivity classes. There was no sex-difference for NUG-sensitivity.

Considering the median values of NUG-scores in the mouth, the disease was most frequently seen between six and nine months of age. After one year there was a general decrease with the exception of a few dogs which continued to have their infections.

In the course of four months no contamination from one dog to another could be determined, nor was there any indication that the cage was a source of infection.

Chapter VI describes an experiment upon the induction of NUG. This experiment was set up because of the observation that the corticosteroids might exercise an influence upon the development of the disease.

Six dogs were injected intra-articular with Kenacort<sup>(R)</sup> A40 every two weeks. Three of them were additionally inoculated with the debris from existing NUG-defects. Approximately two weeks later these animals developed visible NUG-lesions, whereas the dogs receiving only the corticosteroid did not. After ceasing the Kenacort<sup>(R)</sup> administration and the mechanical cleansing the gingiva became healthy again.

When the corticosteroid was given 2 months later again the NUG occurred again.

This experiment showed that it is possible to induce NUG. In addition it gave indications that microorganisms, responsible for NUG in dogs, can survive in a dog's mouth over this period of time without initiating pathogenic processes.

Next to the clinical study a microscopic investigation has been performed into the bacterial flora of places with and without NUG. The results of this study are given in Chapter VII.

Plaque was taken from places with NUG and from healthy places. Microscopic preparations were made and bacteria were made visible with the gram staining. The number of bacteria were estimated and classified according to the scoringsystem "none", "few" and "many". With these data an analysis was made of the occurrence of bacterial forms and the occurrence of large quantities of bacterial forms.

The comparison of the bacterial population of NUG-positive and NUG-negative places showed that in subgingival samples gram positive cocci were seen more frequently and in larger quantities in places with NUG.

In the cross-sectional study the spirochetes have shown a positive correlation with the occurrence of NUG.

The comparison of the bacterial forms in symmetrical pairs of scoring places in a beagle mouth with unequal NUG-scores did not show any difference.

It is conceivable that in the mouth a contamination occurred from a diseased site to a healthy site. Therefore bacterial differences might have been obscured.

For that reason another comparison was made for bacterial densities in healthy and diseased dogs, that were used in the induction-study. The results were in agreement with the first bacteriological survey with regard to the spirochetes in sub- and supra-gingival samples.

Remarkable in this experiment were the successful attempts to induce the disease, the differences in plaque composition and the presence of large spirochetes, type A, in NUG-positive dogs and almost never in healthy animals.

Fusiform bacilli did not correlate positively with the diseased animals.

In Chapter VIII a histological picture was given of NUG in beagledogs; both of spontaneous occurring and of induced NUG.

The most extensive destruction was found interdentally: the epithelium was seriously damaged or totally lost and in its place there was present a structureless layer with bacteria and leucocytes.

In a number of mesio-distal sections the sulculair epithelium was still unimpaired, while in the center of the col it had disappeared. This might be an indication that the initial mechanisms of NUG differ from those in a chronic gingivitis, where the first signs of infection are seen under the sulculair epithelium.

In the connective tissue many polymorphnuclear leucocytes were found and the collagen fibers had almost disappeared. The crest of the interdental alveolar bone was often resorbed.

The spirochetes were observed in silverstained sections on top of the tissue and within the epithelium. No spirochetes could be detected in the connective tissue.

The histological material from the beagle dog conforms so well with the description of the histological picture of NUG in the humans, that also in this specific respect one can refer to the disease as NUG in the beagle dogs.

The clinical description of the disorder in beagle dogs and the comparison of it with human NUG, the bacteriological findings and the histological picture support the assumption that the disease bears similarity with NUG in the humans.

It was concluded from this study that the beagle dog can be used as a suitable animal model for Necrotizing Ulcerative Gingivitis.



## LITERATUUR.

- Addy, M and Llewelyn, J. 1978. Use of chlorhexidine gluconate and povidone iodine mouthwashes in the treatment of acute ulcerative gingivitis. J. Clin. Periodontol. 5:272-277.
- Altman, E.G. 1980. Rational use of metronidazole. Aust. Dent. J. 25:135-138.
- American Academy of Periodontology: committee on Nomenclature 1977. Glossary of terms. J. Periodontol. 48: jan. suppl.
- Andersen, A.C. 1970. The beagle as an experimental dog. Ames, The Iowa state university press.
- Arnold, L. and Baram, P. 1973. Periodontal disease in chimpanzees. J. Periodontol. 44:437-442.
- Attström, R., Graf-de Beer, M. and Schroeder, H.E. 1975. Clinical and histologic characteristics of normal gingiva in dogs. J. Periodont. Res. 10:115-127.
- Avery, B.E. and Simpson, D.M. 1973. The baboon as a model system for the study of periodontal disease: clinical and light microscopic observations. J. Periodontol. 44:675-686.
- Baer, P.N. and Newton, W.L. 1959. The occurrence of periodontal disease in germfree mice. J. Dent. Res. 38:1238.
- Baer, P.N. and Benjamin, S.D. 1974. Periodontal disease in children and adolescents. Philadelphia, Lippincott.
- Barnes, G.P., Bowles, W.F. and Carter, H.G. 1973. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: a survey of 218 cases. J. Periodontol. 44:35-42.
- Bartley, M.H., Taylor, C.N. and Jee, W.S.S. 1970. Teeth and Mandible. In: Andersen, A.C. The beagle as an experimental dog. Ames, The Iowa State University press.
- Bashkar, S.N. and Orban, B. 1955. Experimental occlusal trauma. J. Periodontol. 26:270-284.
- Bastiaan, R.J. 1979. The effect of tobacco smoking on periodontal tissues. Periodont. Abstr. 27:120-125.
- Bell, A.F. 1965. Dental disease in the dog. J. Small Anim. Pract. 6:421-427.

- Berke, J.D. 1961. Experimental study of acute ulcerative stomatitis. J. Am. Dent. Assoc. 63:86-90.
- Bernheim, J. 1898. Ueber einen bakteriologischen Befund bei Stomatitis ulcerosa. Zentralbl. Bakteriol. 23:177-182.
- Beust, T.B. 1939. Oral manifestations and treatment of Vincent's infection. J. Dent. Res. 10:97-108.
- Blake, G.C. 1968. The microbiology of acute ulcerative gingivitis with reference to the culture of oral trichomonads and spirochetes. Proc. Roy. Soc. Med. 61:131-136.
- Brown, R.H. 1973. Necrotizing ulcerative gingivitis in mongoloid and non-mongoloid retarded individuals. J.Periodont.Res.8:290-295.
- Brucker, M. 1956. Gingivitis and Vincent's infection in children. J. Dent. Child. 23:116-134.
- Burn, J.H. 1960. The action of nicotine on the peripheral circulation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 90:81-84.
- Cahn, L.R. 1929. The penetration of the tissue by Vincent's organisms. A report of a case. J. Dent. Res. 9:695-698.
- Campen, G.J. van, Wouters, S.L.J., Mlx, F.H.M. and Hoeven, J.S. van der, 1977. The occurrence of acute necrotizing ulcerative gingivitis in a beagle dog colony. I.A.D.R. abstr. J. Dent. Res. 56: A45.
- Carranza jr, F.A., Itoiz, M.E., Cabrini, R.L. and Dotto, C.A. 1966. A study of periodontal vascularization in different laboratory animals. J. Periodont. Res. 1:120-128.
- Carranza jr, F.A. 1979. Glickman's Clinical Periodontology 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
- Carter, W.J. and Ball, D.M. 1953. Results of a three year study of Vincent's infection at the Great Lakes Naval Dental Department. J. Periodontol. 24:187-194.
- Chertok, L. and Fontaine, M. 1963. Psychosomatics in veterinary medicine. J. Psychosom. Res. 7:229-235.
- Chiranjeevi, K. 1975. The comparative assessment of the use of metronidazole, penicillin and combination of both in acute ulcerative gingivitis (Vincent's disease). J. Indian Dent. Assoc. 47:227-230.

- Chole, R.A. and Domb, G.H. 1979. Differential diagnosis of superficial ulcerations of the oral mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 87:734-740.
- Cobe, H.M. and Grace, L.G. 1931. Ulceromembranous gingivitis. *Dent. Cosmos* 73:461-467.
- Cocker, G. and Bigger, J.W. 1945. Aetiology of subacute ulcerative gingivitis. *Br. Dent. J.* 78:370-372.
- Cohen, B. 1959. Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease. *Br. Dent. J.* 107:31-39.
- Collings, C.K. 1957. Experimental production of periodontitis in dogs. *J. Periodontol.* 28:7-11.
- Collins, J.F. 1970. Antibiotic therapy in the treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J. Oral Med.* 25:3-6.
- Cosar, C. et Julou, L. 1959. Activité de l' (hydroxyl-2'éthyl) - 1 méthyl - 2 nitro - 5 imidazole (8.823 RP) vis-a-vis des infections expérimentales à trichomonas vaginalis. *Ann. Inst. Past.* 96:238-241.
- Cost, W.S. 1977. Toepassing en complicaties van corticosteroïd-therapie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 121:1508-1516.
- Cutress, T.W. and Ludwig, T.G. 1969. Periodontal disease in sheep. Review of the literature. *J. Periodontol.* 40:529-534.
- Cutress, T.W. 1976. Histopathology of periodontal disease in sheep. *J. Periodontol.* 47:643-650.
- Davis, R.K. and Baer, P.N. 1971. Necrotizing ulcerative gingivitis in drug addict patients being withdrawn from drugs. *Oral Surg.* 31:200-204.
- Dean, H.T. and Singleton, D.E. 1945. Vincent's infection - a wartime disease. *Am. J. Public Health* 35:433-440.
- Dolby, A.E. 1972. Acute ulcerative gingivitis: immune complex. *J. Dent. Res.* 51:1639-1641.
- Dollard, J.R., Hancock, W.W. and Morris, D.M. 1974. A study of bacteremia following treatment of necrotizing ulcerative gingivitis. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2(5):74-76.

Dreizen, S., Levy, B.M. and Bernick, S. 1977. Studies on the biology of the periodontium of marmosets. XIII Histopathology of niacin deficiency stomatitis in the marmoset. J. Periodontol. 48:452-455.

Duckworth, R., Waterhouse, J.P., Britton, D.E.R., Nuki, K., Sheiham, A., Winter, R. and Blake, G.C. 1966. Acute ulcerative gingivitis. A double-blind controlled clinical trial of Metronidazole. Br. Dent. J. 120:599-602.

Dijk, L.J.van, 1979. Surgery and oral hygiene on artificial periodontal defects in beagle dogs. Proefschrift Groningen.

Ellerman, V. 1907. Zur Kenntnis der Spindelbazillen. Z. Hyg. Infekt. kr. 56:452-461.

Emslie, R.D., Cross, W.G. and Blake, G.C. 1962. A clinical trial of an asorbic acid-peroxide preparation and penicillin chewing-gum in the treatment of acute ulcerative gingivitis. Br. Dent. J. 112:320-323.

Emslie, R.D. 1963. Cancrum oris. Dent. Pract. 13:481-495.

Emslie, R.D. 1967. Treatment of acute ulcerative gingivitis. A clinical trial using chewing gums containing Metronidazole or Penicillin. Br. Dent. J. 122:307-308.

Emslie, R.D. 1971. Clinical trials of treatment for acute periodontal disease. Int. Dent. J. 21:33-40.

Enwonwu, C.O. 1972. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. Arch. Oral Biol. 17:1357-1371.

Ewen, S.J. and Glickstein, C. 1968. Ultrasonic therapy in periodontics. Springfield, C. Thomas.

Fedi, P.F. 1958. The effects of stress on the periodontium of the syrian hamster. J. Periodontol. 29:292-300.

Fitch, H.B., Bethart, H., Alling, C.C. and Munns, C.R. 1963. Acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 34:422-426.

Fleisch, L. 1974. A comparative study of the buccal and lingual gingival tissues of the vervet monkey. J. Periodont. Res. 9:92-99.

Fletcher, J.P. and Plant, C.G. 1966. An assessment of metronidazole in the treatment of acute ulcerative pseudomembranous gingivitis (Vincent's disease). Oral surg. 22:729-736.

Formicola, A.J., Witte, E.T. and Curran, P.M. 1970. A study of personality traits and acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 41:36-38.

Forrest, J.O. 1967. Ultrasonic scaling. A five-year assessment. Br. Dent. J. 122: 9-14.

Forslund, G. 1960. The structure and function of the capillary system in the gingiva in man. Parodontologie 14:137-147.

Fourel, J. et Mattout, P. 1980. Aspects actuels de la gingivite ulcéro-nécrotique et de la parodontite aiguë juvénile. Inf. Dent. 62:3763-3777.

Friedman, L.A., Levy, B.M. and Ennever, J. 1972. Epidemiology of gingivitis and calculus in a marmoset colony. J. Dent. Res. 51:803-806.

Gad, T. 1968. Periodontal disease in dogs. J. Periodontol. Res. 3:268-272.

Garant, P.R. and Cho, M.I. 1979. Histopathogenesis of spontaneous periodontal disease in conventional rats. I. Histometric and histologic study. J. Periodont. Res. 14:297-309.

Genz, P.G. 1975. Die intra-orale UV-Bestrahlung bei Gingivitis und Stomatitis ulcerosa. Stomatol. D.D.R. 25:277-281.

Giddon, D.B., Goldhaber, P. and Dunning, J.M. 1963. Prevalence of reported cases of acute necrotizing ulcerative gingivitis in a university population. J. Periodontol. 34:366-371.

Giddon, D.B., Zackin, S.J. and Goldhaber, P. 1964. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in college students. J. Am. Dent. Assoc. 68:381-386.

Gins, H.A. 1949. Einführung in die Bakteriologie. München, Hanser.

Glenwright, H.D. and Sidaway, D.A. 1966. The use of metronidazole in the treatment of acute ulcerative gingivitis. Br. Dent. J. 121:174-177.

- Goldberg, H., Ambinder, W.J., Cooper, L. and Abrams, A.L. 1956. Emotional status of patients with acute gingivitis. N.Y. State Dent. J. 22:308-318.
- Goldberg, H.J.V. 1966. Acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Oral Ther. 2:451-459.
- Goldhaber, P. and Giddon, D.B. 1964. Present concepts concerning the etiology and treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. Int. Dent. J. 14:468-496.
- Goldman, H.M. 1954. The effects of dietary protein deprivation and age on the periodontal tissues of the rat and spider monkey. J. Periodontol. 25:87-96
- Goldman, H.M. and Cohen, D.W. 1980. Periodontal therapy. 6th ed. St. Louis, C.V. Mosby.
- Grant, D.A., Chase, J. and Bernick, S. 1973. Biology of the periodontium in primates of the Galago species. J. Periodontol. 44: 540-550.
- Grant, D.A., Stern, I.B. and Everett, F.G. 1979. Periodontics in the tradition of Orban and Gottlieb. St. Louis. C.V. Mosby.
- Greenspan, J.S. 1978. Oral mucous membrane disease. Int. J. Dermatol. 17:31-41.
- Grupe, H.E. and Wilder, L.S. 1956. Observations of necrotizing gingivitis in 870 military trainees. J. Periodontol. 27:255-261.
- Gupta, O.P. and Shaw, J.H. 1960. Dental anatomy and characteristics of periodontal lesions in the mongolian gerbil. J. Dent. Res. 39:1014-1022.
- Hadji, A.W. and Russell, C. 1968. Quantitative estimations of fusiforms in saliva from normal individuals and cases of acute ulcerative gingivitis. Arch. oral biol. 13:1371-1376.
- Haggerty, P.C. 1969. Ultrasonics: a practice building, work saving adjunct to the practice of periodontics. Dent. Clin. N. Am. 13:33-43.
- Hall, W.B., Grupe, H.E. and Claycomb, C.K. 1967. The periodontium and periodontal pathology in the howler monkey. Arch. Oral Biol. 12:359-365.

- Hamp, S.E. and Lindberg, R. 1977. Histopathology of spontaneous periodontitis in dogs. J. Periodont. Res. 12:46-54.
- Hampp, E.G. en Mergenhagen, S.E. 1961. Experimental infections with oral spirochetes. J. Infect. Dis. 109:43-61.
- Harding, J.A. 1971. Relationship of salivary immunoglobulins to acute necrotizing ulcerative gingivitis. (Abstr.). J.Dent. Res. 50:1215.
- Harding, J., Berry, W.C., Marsh, C. and Jolliff, C.R. 1980. Salivary antibodies in acute gingivitis. J. Periodontol. 51: 63-69.
- Hartman, R.A. 1976. Necrotic gingivitis in a white whale. Vet. Med. Small Anim. Clin. 71:458-459.
- Harvey, R.F. 1961. Clinical impressions of a new antibiotic in periodontics: spiramycine. J.Can. Dent. Assoc. 27:576-585.
- Hess, J.L. and Rudy, R.L. 1974. Ulcerative stomatitis in the python. Vet. Med. Small Anim. Clin. 69:1379-1381.
- Hess, J.L. and Love, J.W. 1975. A simple surgical treatment for acute periodontitis in the dog. Vet. Med. Small Anim. Clin. 70:837-839.
- Heylings, R.T. 1967. Electron microscopy of acute ulcerative gingivitis (Vincent's type). Br. Dent. J. 122:51-56.
- Hillman, S.H. 1956. The treatment of the acute phase of ulcerative gingivitis. Br. Dent. J. 101:225-230.
- Hirschfeld, I., Beube, F. and Siegel, E.H. 1940. The history of Vincent's infection. J. Periodontol. 11:89-98.
- Hitzig, C., Deleris, C. et Ciosi, P. 1980. La gingivite ulcéro-nécrotique comment l'explique-t-on en 1980? Actual. Odontostomatol. 34:631-641.
- Hock, J. 1978. A clinical study of gingivitis of deciduous and succedaneous permanent teeth in dogs. J.Periodont. Res. 13:68-75.
- Hodosh, M., Povar, M. and Shklar, G. 1971. Periodontitis in the baboon (*papio anubis*). J.Periodontol. 42:594-596.

- Hoeven, J.S. van der, Mikkx, F.H., Plasschaert, A.J. and Maltha, J.C. 1975. Experimental periodontal disease in rats induced by plaque-forming microorganisms. J. Periodont. Res. 10:143-147.
- Holroyd, S.V. 1971. Antibiotics in the practice of periodontics. J. Periodontol. 42:584-589.
- Hooper, P.A. and Seymour, G.J. 1979. The histopathogenesis of acute ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 50:419-423.
- Hull, P.S., Soames, J.V. and Davies, R.M. 1974. Periodontal disease in a beagle dog colony. J. Comp. Pathol. 84:143-150.
- Ishikawa, J. and Glickman, I. 1961. Gingival response to the systemic administration of sodium diphenyl hydantoin (dilantin) in cats. J. Periodontol. 32:149-158.
- Jimenez, M.L., Ramos, J., Garrington, G. and Baer, P.N. 1969. The familial occurrence of acute necrotizing gingivitis in children in Columbia, South America. J. Periodontol. 40:414-416.
- Jimenez, M.L. and Baer, P.N. 1975. Necrotizing ulcerative gingivitis in children: a 9 year clinical study. J. Periodontol. 46:715-720.
- Takehashi, S., Baer, P.N. and White, C.L. 1963. Comparative pathology of periodontal disease. I. Gorilla. Oral Surg. 16:397-406.
- Kanterman, C.B. 1955. The psychosomatic aspect of periodontal disease. J. Periodontol. 26:47-51.
- Kaplan, M.L. and Jeffcoat, M.K. 1978. Acute necrotizing ulcerative gingivitis, a case report. Canine practice 5:36-38.
- Kardachi, B.J.R. and Clarke, N.G. 1974. Aetiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis: a hypothetical explanation. J. periodontol. 45:830-832.
- Kennedy, J.E. and Polson, A.M. 1973. Experimental marginal periodontitis in squirrel monkeys. J. Periodontol. 44:140-144.
- Keyes, P.H. and Gold, H.S. 1955. Periodontal lesions in the syrian hamster: I. A method of evaluating alveolar bone resorption. Oral. Surg. 8:492-499.



- Kindlová, M. 1965. The blood supply of the marginal periodontium in macacus rhesus. Arch. Oral Biol. 10:869-874.
- Kindlová, M. 1967. Glomerular vascular structures in the periodontium. In: Mechanisms of tooth support. Bristol, Wright p.76-79.
- King, J.D. 1943. Nutritional and other factors in "Trench Mouth", with special reference to the nicotinic acid component of the vitamin B<sub>2</sub> complex. Br. Dent. J. 74:113-122.
- King, J.D. 1943. Nutritional and other factors in "Trench Mouth", with special reference to the nicotinic acid component of the vitamin B<sub>2</sub> complex. Br. Dent. J. 74:141-147.
- King, J.D. 1943. Nutritional and other factors in "Trench Mouth", with special reference to the nicotinic acid component of the vitamin B<sub>2</sub> complex. Br. Dent. J. 74: 169-176.
- King, J.D. 1954. Experimental investigation of periodontal disease in the ferret and in man, with special reference to calculus formation. Dent. pract. 4:157-
- Kozol, S.M. and Shuster, H.V. 1952. A description of the antibiotic Bacitracin: its topical use in the treatment of Vincent's infection. Oral Surg. 5:717-727.
- Kremenak, C.R. 1967. Dental exfoliation and eruption chronology in beagles. J. Dent. Res. 46:686-693.
- Lapira, E. 1943. Ulcerative stomatitis associated with an avitaminosis in Malta. Br. Dent. J. 74:257-260.
- Lavine, W.S., Page, R.C. and Padgett, G.A. 1976. Host response in chronic periodontal disease. V. The dental and periodontal status of mink and mice affected by Chediak-Higashi syndrome. J. Periodontol. 47:621-635.
- Lehner, T. and Clarry, E.D. 1966. Acute ulcerative gingivitis. An immunofluorescent investigation. Br. Dent. J. 121:366-370.
- Lehner, T. 1969. Immunoglobulin abnormalities in ulcerative gingivitis. Br. Dent. J. 127:165-169.
- Lennette, E.H. and Magoffin, R.L. 1973. Virologic and immunologic aspects of major oral ulcerations. J. Am. Dent. Assoc. 87: 1055-1073.

- Leung, F.C., Gardner, J.M., Paor, W.S. and Yankell, S.L. 1972. Spiramycin excretion in animals: II. Repeated oral doses in rats. *J. Dent. Res.* 51:712-715.
- Lillie, R.D. 1965. *Histopathologic technic and practical histochemistry*. New York, McGraw-Hill.
- Lindhe, J., Hamp, E.S. and Löe, H. 1973. Experimental periodontitis in the beagle dog. *J. Periodont. Res.* 8:1-10.
- Lindhe, J. and Svanberg, G. 1974. Influence of trauma from occlusion on progression of experimental periodontitis in the beagle dog. *J. Clin. Periodontol.* 1:3-14.
- Lindhe, J., Hamp, S.E. and Löe, H. 1975. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. *J. Periodont. Res.* 10:243-255.
- Listgarten, M.A. 1965. Electron microscopic observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J. Periodontol.* 36:328-339.
- Listgarten, M.A. and Socransky, S.S. 1965. Electron microscopy as an aid in the taxonomic differentiation of oral spirochetes. *Arch. Oral Biol.* 10:127-138.
- Listgarten, M.A. and Lewis, D.W. 1967. The distribution of spirochetes in the lesion of acute necrotizing ulcerative gingivitis: an electron microscopic and statistical survey. *J. Periodontol.* 38:379-386.
- Lodter, J.Ph., Duffaut, D., Verkindere, M.Th. et Bouyssou, M. 1974. Mise en evidence de la vascularisation gingivale par la methode injection - diaphanisation - inclusion. *Bull. Group. Eur. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.* 17:159-167.
- Loe, H. and Schiøtt, C.R. 1970. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J. Periodont. Res.* 5:79-83.
- Lozdan, J., Sheiham, A., Pearlman, B.A., Keiser, B., Rachanis, C.C. and Meyer, R. 1971. The use of nitrimidazine in the treatment of acute ulcerative gingivitis. *Br. Dent. J.* 130:294-296.
- Ludwick, W. and Massler, M. 1952. Relation of dental caries experience and gingivitis to cigarette smoking in males 17 to 21 years old. *J. Dent. Res.* 31:319-322.

MacDonald, J.B., Gibbons, R.J. and Socransky, S.S. 1960. Bacterial mechanisms in periodontal disease. Ann. N.Y. Acad. Sc. 85:467-478.

MacDonald, J.B. and Gibbons, R.J. 1962. The relationship of indigenous bacteria to periodontal disease. J. Dent. Res. 41:320-326.

MacGregor, A.B. and Long, D.A. 1944. The use of penicillin pastilles in oral infections. Br. Med. J. 2:686-689.

MacPhee, I.T. and Beagrie, G.S. 1962. Treatment of ulceromembranous gingivitis. Br. Dent. J. 113:107-111.

MacPhee, T. and Cowley, G. 1975. Essentials of Periodontology and Periodontics. 2nd ed. London, Blackwell.

Malberger, E. 1967. Acute infectious oral necrosis among young children in the Gambia, West-Africa. J. Periodont. Res. 2: 154-162.

Manhold, J.H., Doyle, J.L. and Weisinger, E.H. 1971. Effects of social stress on oral and other bodily tissues. J. Periodontol. 42:109-111.

Manson, J.D. and Rand, H. 1961. Recurrent Vincent's disease. Br. Dent. J. 110:386-390.

Manson, J.D. 1980. Periodontics. 4th ed. London, Kimpton.

Matsson, L. and Attström, R. 1979. Development of experimental gingivitis in the juvenile and adult beagle dog. Test of a model for comparative studies. J. Clin. Periodontol. 6:186-193.

Maupin, C.C. and Bell, W.B. 1975. The relationship of 17 - hydroxycorticosteroid to acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 46:721-722.

Mellars, N.W. and Herms, F.W. 1946. Investigations of neuropathologic manifestations of oral tissues. I. A preliminary report. Am. J. Orthod. Oral Surg. 32:30-34.

Mellars, N.W. and Herms, F.W. 1947. Investigations of neuropathologic manifestations of oral tissues. II. The psychosomatic background of certain oral manifestations. Am. J. Orthod. Oral Surg. 33:812-826.

Menzel, H.J. 1968. Klinische Erfahrungen mit Spiramycin bei der Prophylaxe und zur Behandlung entzündlicher Erscheinungen im Bereich der Mundhöhle. Z W R 69:191-193.

- Miglanı, D.C. and Sharma, O.P. 1965. Incidence of acute necrotizing ulcerative gingivitis and periodontosis among cases seen at the government hospital, Madras. J. Indian Dent. Assoc. 37: 183-202.
- Miglanı, D.C., Subramanian, S., Paramasivan, C.N. and Jayanthi, S. 1975<sup>a</sup>. Comparative study of the effectiveness of Metronidazole and Spiramycin on the bacterial isolates in cases of Anug and mixed oral infections. J. Indian. Dent. Assoc. 47:219-226.
- Miglanı, D.C., Subramanian, S., Rajasekher, A., Jayanthi, S. and Paramasivan, C.N. 1975<sup>b</sup>. Effect of metronidazole and Spiramycin in cases of Anug and mixed oral infections. A double blind clinical trial. J. Indian Dent. Assoc. 47:359-368.
- Mikx, F.H.M. 1981. Publicatie in voorbereiding.
- Miller, S.C. and Greenhut, W.M. 1944. Acute necrotic gingivitis (Vincent's infection); Seasonal and age relations. J. Am. Dent. Assoc. 31:910-913.
- Miller, S.C. 1950. Textbook of Periodontia. 3rd ed. Philadelphia, Blakiston
- Miller, W.D. 1883. Further contributions on the subject of dental caries. N. England J. Dent. 1.1. 229 (geciteerd door Wallace, H. et al, 1933).
- Miller, W.D. 1892. Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig, Thieme
- Mills, W.H., Thompson, G.W. and Beagrie, G.S. 1979. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 6:308-316.
- Mitchell, D.F. 1954. Periodontal disease in the syrian hamster. J. Am. Dent. Assoc. 49:177-183.
- Mitchell, D.F. and Baker, B.R. 1968. Topical antibiotic control of necrotizing gingivitis. J. Periodontol. 39:81-82.
- Moskow, B.S., Wasserman, B.H. and Rennert, M.C. 1968. Spontaneous periodontal disease in the mongolian gerbil. J. Periodont. Res. 3:69-83
- Moulton, R., Ewen, S. and Thieinan, W. 1952. Emotional factors in periodontal disease. Oral Surg. 5:833-860.

- Navia, J.M. 1977. Animal models in dental research. Birmingham University of Alabama Press.
- Oliver, W.M. and Fletcher, J.P. 1959. Oral hygiene in the treatment of acute ulcerative gingivitis. Br. Dent. J. 106:177-180.
- Olsson, B. 1978. Periodontal disease and oral hygiene in Arussi provine, Ethiopia. Community Dent. Oral Epidemiol. 6:139-145.
- Page, L.A. 1961. Experimental ulcerative stomatitis in King Snakes. Cornell Vet. 51:258-266.
- Page, R.C. and Schroeder, H.E. 1981. Spontaneous chronic periodontitis in adult dogs. J. Periodontol. 52:60-73.
- Patton, N.M., Hooper, B.E., Mock, O.B. and Doyle, R.E. 1971. Periodontal disease in the least shrew. J. Periodontol. 42:597-599.
- Pedler, J.A. and Radden, B.G. 1957. Seasonal incidence of ulcerative gingivitis. Dent. Pract. Dent. Rec. 8:23.
- Pindborg, J.J. 1949. Tobacco and gingivitis: II. correlation between consumption of tobacco, ulceromembranous gingivitis and calculus. J.Dent. Res. 28:460-463.
- Pindborg, J.J. 1951. Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis. J. Am. Dent. Assoc. 42:517-522.
- Pindborg, J.J. 1956. The epidemiology of ulceromembranous gingivitis showing the influence of service in the armed forces. Parodontologie 10:114-118.
- Pindborg, J.J., Bhat, M., Devanath, K.R., Narayana, H.R. and Ramachandra, S. 1966. Occurrence of acute necrotizing gingivitis in South Indian children. J. Periodontol. 37:14-19.
- Plagmann, H.C., Henschke, B. und Lange, D.E. 1978. Die akute nekrotisierende ulzeröse Gingivitis (A.N.U.G.) Quintessenz 29: 83-89, 1978.
- Plaut, H.C. 1894. Studien zur bakteriellen Diagnostik der Diphtherie und der Anginen. Dtsch. Med. Wochenschr. 20:920-923.
- Plüss, E. und Rateitschak, K.H. 1971. Die Initialläsion bei Gingivitis ulcerosa. Schweiz. Monatschr. Zahnheilk. 81:499-514.

- Pöllman, L. und Dietrich, A. 1979. Beobachtungen zur akuten nekrotisierend-ulzerösen Gingivitis bei jungen Männern. Dtsch. Zahnärztl. Z. 34:222-224.
- Prichard, J.F. 1979. The diagnosis and treatment of periodontal disease. Philadelphia. W.B. Saunders
- Proctor, D.B. and Baker, C.G. 1971. Treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis with metronidazole. J. Can. Dent. Assoc. 37:376-380.
- Rajasekher, A. 1970. A comparative assessment of the effectiveness of Metronidazole and Metronidazole with ultrasonic scaling and lavage with water in the treatment of acute ulcerative gingivitis of the Vincent's type. Thesis M. Sc., London.
- Ramfjord, S.P. and Ash, M.M. 1979. Periodontology and Periodontics. Philadelphia. W.B. Saunders Company.
- Ranney, R.R. and Montgomery, E.H. 1973. Vascular leakage resulting from topical application of endotoxin to the gingiva of the beagle dog. Arch. Oral Biol. 18:963-970.
- Rateitschak, K.H. und Eberle, P. 1962. Die Behandlung der rezidivierende Gingivitis Ulcerosa. Schweiz. Monatschr. Zahnheilk. 72:495-502.
- Reade, P.C. 1963. Infantile acute ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 34:387-390.
- Roe, F.J.C. 1977. Metronidazole: review of uses and toxicity. J. Antimicrob. Chemother. 3:205-212.
- Rosebury, T. and Foley, G. 1939. Experimental Vincent's infection. J. Am. Dent. Assoc. 26:1798-1811.
- Rosebury, T., MacDonald, J.B. and Clark, A.R. 1950. A bacteriologic survey of gingival scrapings from periodontal infections by direct examination, Guinea pig inoculation and anaerobic cultivation. J.Dent. Res. 29:718-731.
- Rosebury, T. and Sonnewirth, A.C. 1958. "Bacteria indigenous to man" in "Bacterial and mycotic infection of man." ed. R.J. Dubos. Philadelphia. J.B. Lippincott, p. 646.
- Rosenberg, H.M., Rehfeld, C.E. and Emmering, T.E. 1966. A method for the epidemiologic assessment of periodontal health-disease state in a beagle hound colony. J. Periodontol. 37:208-213.

- Roth, H. and Weiss, M. 1951. Recurrent acute necrotizing ulcerative gingivitis. N.Y. State Dent. J. 17:89-92.
- Saxe, S.R., Greene, J.C., Bohannon, H.M. and Vermillion, J.R. 1967. Oral debris, calculus, and periodontal disease in the beagle dog. Periodontics 5:217-225.
- Schaffer, E.M. 1953. Biopsy studies on necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. 24:22-25.
- Schaffer, E.M. 1954. The effects of drugs in the treatment of necrotizing ulcerative gingivitis. J. Am. Dent. Assoc. 48:279-283.
- Schluger, S. 1949. Necrotizing ulcerative gingivitis in the army: incidence, communicability and treatment. J. Am. Dent. Assoc. 38:174-183.
- Schluger, S., Yuodelis, R.A. and Page, R.C. 1977. Periodontal disease. Philadelphia. Lea and Febiger, p. 243-250
- Schroeder, H.E., Lindhe, J., Hugoson, A. and Münzel-Pedrazzoli, S. 1973. Structural constituents of clinically normal and slightly inflamed dog gingiva. A morphometric study. Helv. Odontol. Acta 17:70-83.
- Schroeder, H.E., Graf-de Beer, M. and Attström, R. 1975. Initial gingivitis in dogs. J. Periodont. Res. 10:128-142.
- Schroeder, H.E. and Attström, R. 1980. Pocket formation: An hypothesis. In: Borderland between caries and periodontal disease. ed. T. Lehner and G. Cimasoni, London. Academic Press, pp.99-123.
- Seidberg, B.H. 1963. A vexatious erratic oral lesion: necrotizing ulcerative gingivitis. Dent. Progress 4:37-42.
- Shabestari, L., Taylor, G.N. and Angus, W. 1967. Dental eruption pattern of the beagle. J. Dent. Res. 46:276-278.
- Shannon, I.L., Kilgore, W.G. and O'Leary, T.J. 1969. Stress as a predisposing factor in necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. Period. 40:240-242.
- Sheiham, A. 1966<sup>a</sup>. The prevalence and severity of periodontal disease in rural Nigerians. Dent. Pract. 17:51-55.

- Sheiham, A. 1966<sup>b</sup>. An epidemiological survey of acute ulcerative gingivitis in Nigerians. Arch. Oral Biol. 11:937-942.
- Shields, W.D. 1977. Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A study of some contributing factors and their validity in a army population. J. Periodontol. 48:346-349.
- Shinn, D.L.S. 1962. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. Lancet 1:1191.
- Shinn, D.L.S., Squires, S. and McFadzean, J.A. 1965. The treatment of Vincent's disease with metronidazole. Dent. Pract. Dent. Rec. 15:275-280.
- Shklar, G. and Person, P. 1975. The pocketmouse (*Perognathus longimembris*). A unique model of periodontal disease. J. Periodontol. 46:723-730.
- Shpunthoff, H. and Shpunthoff, W. 1954. Prolonged activity of topically administered oxytetracycline (Terramycin) in Vincent's infection: a preliminary report. J. Am. Dent. Assoc. 48:169-177.
- Sillevis Smitt, P.A.E. 1960. Enige klinische en bacteriologische aspecten van de gingivitis gangraenosa (Plaut-Vincent). Proefschrift, Universiteit van Amsterdam.
- Sillevis Smitt, P.A.E. 1965. Some clinical and epidemiological aspects of Vincent's gingivitis. Dent. Pract. Dent. Rec. 15: 281-286.
- Silverman, S. and Beumer, J. 1973. Primary herpetic gingivostomatitis of adult onset. Oral Surg. 36:496-503.
- Škach, M., Záborský, S. and Mrklas, J. 1970. A study of the effect of age and season on the incidence of ulcerative gingivitis. J. Periodont. Res. 5:187-190.
- Smith, I. 1979. Cancrum oris. J. Maxillofac. Surg. 7:293-296.
- Socransky, S.S. 1977. Microbiology of periodontal disease - Present status and future considerations. J. Periodontol. 48: 497-504.
- Sorensen, W.P., Löe, H. and Ramfjord, S.P. 1980. Periodontal disease in the beagle dog. A cross sectional clinical study. J. Periodont. Res. 15:380-389.



- Stahl, S.S. 1961. Healing of gingival injury in normal and systemically stressed young adult male rats. J. Periodontol. 32: 63-73.
- Stammers, A.F. 1944. Vincent's infection: Observations and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1017 civilian cases. Br. Dent. J. 76:147-155.
- Stammers, A.F. 1944. Vincent's infection: observations and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1017 civilian cases. Br. Dent. J. 76:171-177.
- Stammers, A.F. 1944. Vincent's infection: observations and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1017 civilian cases. B.Dent.J. 76:205-209.
- Stammers, F. 1946. Vincent's infection: observations on the histopathology and their application to clinical practice. Br. Dent. J. 81:4-15.
- Stephen, K.W., McLathchie, M.F., Mason, D.K., Noble, H.W. and Stevenson, D.M. 1966. Treatment of acute ulcerative gingivitis (Vincent's type). Br. Dent. J. 121:313-322.
- Strasser, H. und Brunk, R. 1971. Gehäuftes Auftreten einer nekrotisierenden Panostitis der Kieferknochen bei Beagle Hunden. Dtsch. Tieraertzl. Wochenschr. 78:304-307.
- Sussman, H., Bartels, H.A. and Stahl, S.S. 1969. The potential of microorganisms to invade the lamina propria of human gingival tissues. J. Periodontol. 40:210-215.
- Swenson, H.M. en Muhler, J.C. 1947. Induced fuso-spirochetal infection in dogs. J. Dent. Res. 26:161-165.
- Swenson, H.M. 1947. Experimental periodontal pockets in dogs. J. Dent. Res. 26:273-275.
- Syed, S.A. and Loesche, W.J. 1972. Survival of human dental plaque flora in various transport media. Appl. microbiol. 24:638-644.
- Taylor, G.N., Christensen, W.R., Jee, W.S.S. and Rehfeld, C.E. 1964. Gingival ulceration in beagles induced by Ra-226, Ra-228, or Th-228. J. Dent. Res. 43:35-43.

- Tempest, M.N. 1966. Cancrum oris. Br. J. Surg. 53:949-969.
- Thilander, H. and Hugoson, A. 1970. The borderzone tooth-enamel and epithelium after periodontal treatment. An experimental electron microscopic study in the cat. Acta Odontol. Scan. 28: 147-155.
- Tunnicliff, R., Fink, E.B. and Hammond, C. 1936. Significance of fusiform bacilli and spirilla in gingival tissue. J. Am. Dent. Assoc. 23:1959-1965.
- Vincent, H. 1896. Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'hospital. Ann. Pasteur 10: 488-510.
- Volchansky, A. and Cleaton-Jones, P.E. 1974. Delayed passive eruption - a predisposing factor to Vincent's infection? J. Dent. Assoc. S. Afr. 29:291-294.
- Vries, J. de and Francis, L.E. 1975. Antibiotic therapy for the practising dentist. J. Canad. Dent. Assoc. 41:101-102.
- Wade, A.B., Blake, G.C., Manson, J.D., Anderson, E.G.B. and Arnold, M.E. 1961. A comparative assessment of three medicaments for the treatment of acute ulcerative gingivitis of the Vincent's type. Br. Dent. J. 111:280-285.
- Wade, A.B. and Mirza, K.B. 1964. The relative effectiveness of sodium peroxyborate and hydrogen peroxide in treating acute ulcerative gingivitis. Dent. Pract. 14:185-187.
- Wallace, H., Wallace, E.W. and Robertson, O.H. 1933. The production of experimental Plaut-Vincent's angina in the dog. J. Clin. Invest. 12:909-923.
- Wallach, J.D. 1971. Environmental and nutritional disease of captive reptiles. J. Am. Vet. Med. Assoc. 159:1632-1643.
- Wihr, N.L. 1946. Comparison of methods of treating Vincent's infection. J. Am. Dent. Assoc. 33:721-725.
- Wilkie, A.C. 1945. The aetiology of Vincent's gingivitis. Br. Dent. J. 78:65-72.
- Wilson, J.R. 1952. Etiology and diagnosis of bacterial gingivitis including Vincent's disease. J. Am. Dent. Assoc. 44: 671-673.

- Wilton, J.M.A., Ivanyi, L. and Lehner, T. 1971. Cell-mediated immunity and humoral antibodies on acute ulcerative gingivitis. J. Periodont. Res. 6:9-16.
- Wirthlin, M.R. and Devine, L. 1978. Venery and Vincent's? 15 Case reports and discussion. J. Periodontol. 49:449-456.
- Wirthlin, M.R., Yeager, J.E., Hancock, E.B., and Gangler, R.W. 1980. The healing of gingival wounds in miniature swine. J. Periodontol. 51:318-327.
- Wise, L.M. 1959. Abnormal psychology as a selective factor: a confirmation and extension. J.Educ.Psych. 50:192. Geciteerd door Goldhaber en Giddon (1964).
- Wouters, S.L.J, Campen, G.J. van, Mikx, F.H.M. and Hoeven, J.S., van der, 1977. Experimental induced ANUG in beagle dogs. I.A.D.R. abstr. J. Dent. Res. 56:A46.
- Yankell, S.L., Leung, F.C., Gardner, J.M. and Paor, W.S. 1971. Spiramycin excretion in animals: I. A single oral dose in rats. J. Dent. Res. 50:1359.
- Zamet, J.S. 1966. Initial preparation of the gingival tissues prior to surgery. Dent. Pract. Dent. Rec. 17:115-119.



De auteur van dit proefschrift werd op 12 november 1935 te Utrecht geboren. Hij bezocht het gymnasium Augustinianum te Eindhoven en behaalde het diploma Gymnasium-3 in 1956. Van 1956 tot 1958 vervulde hij zijn dienstplicht bij de Koninklijke Landmacht. In 1958 werd een aanvang gemaakt met de studie tandheelkunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. In 1963 werd het doctoraalexamen behaald en in 1964 het tandartsdiploma. Door de toewijzing van een clinical fellowship werkte hij van 1964 tot 1966 op het Forsyth Dental Center te Boston, U.S.A. In september 1966 trad hij in dienst van de Katholieke Universiteit te Nijmegen bij de afdeling Conserverende tandheelkunde (Hoofd: Prof. A.J. van Amerongen) belast met het opzetten en verzorgen van het onderwijs in de parodontologie. Sinds de herstructurering van de subfaculteit Tandheelkunde in 1976 heeft hij gefunctioneerd als chef de clinique van het instituut voor parodontologie.





## I

De opvatting van veel auteurs dat de eerste bacteriologische beschrijvingen van necrotiserende ulceratieve gingivitis van Plaut (1894) en Vincent (1896) zijn, is onjuist. De artikelen van deze onderzoekers zijn in feite verhandelingen over difterie en hospitaalgangreen.

## II

Er zijn op dit ogenblik nog onvoldoende aanwijzingen om te spreken over specifieke infecties van het parodontium.

## III

De beaglehond is naast een veel gebruikt diermodel voor chronische parodontale ontstekingen ook geschikt als diermodel voor de necrotiserende ulceratieve gingivitis.

## IV

Gezien de anatomische, fysiologische en pathologische verschillen tussen de menselijke dentitie en die van honden, dienen de resultaten van onderzoek waarbij de hond als proefdier gebruikt is met grote voorzichtigheid toepasbaar te worden verklaard op de situatie bij de mens.

Bartley et al (1970)

Page en Schroeder (1981)

## V

Het frequent voorkomen van recidieven van NUG kan mede veroorzaakt worden door de overleving van pathogene microorganismen in klinisch gezonde monden.



## STELLINGEN

## VI

Bij het gebruik van het woord parodontologie dient men zich meer de taalkundige oorsprong van het woord te realiseren.

## VII

Ieder parodontologisch handelen moet gericht zijn op het ontstekingsvrij houden of ontstekingsvrij maken van de gingivale weefsels.

## VIII

Het parodontium is de beste graadmeter voor ons tandheelkundig handelen.

## IX

Er is geen wetenschappelijk bewijs, dat er voor volwassenen een borstelmethode is, die beter is dan alle andere methoden.

## X

Epidemiologisch onderzoek naar de omvang van parodontale afwijkingen en de behandelingsbehoefte kan een belangrijke stap zijn naar de verbetering van de parodontale gezondheid in Nederland.

## XI

Bij wortelkanaalbehandelingen is het gebruik van desinfecterende spoelmiddelen te prefereren boven het insluiten van wortelkanaal-desinfectantia.

Bij beide behandelingen blijft het zorgvuldig verwijderen van de inhoud van pulpakamer en wortelkanaal van doorslaggevende betekenis.

## XII

Bij het eenzijdig benadrukken van de tandheelkundige verzorging van de jeugd zullen de inspanningen hiervoor binnen enkele jaren ineffectief blijken, als niet tegelijkertijd voorzieningen voorbereid worden voor een verbeterde tandheelkundige zorg voor de volwassenen.

## XIII

Wanneer er geen gestructureerde en officieel erkende gespecialiseerde opleiding in de parodontologie komt, zal aan de toenemende vraag naar parodontale hulp steeds minder voldaan kunnen worden.

## XIV

Het lopen met protestborden tegen atoomenergie is te begrijpen; het op de auto plakken van dit soort protesten is inconsequent.

G.J. van Campen,  
4 september 1981.



